



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

**Heterogén katalizátorok alkalmazása szerves kémiai
reakciókban**

Doktori értekezés

Dr Hell Zoltán
egyetemi docens

2017

Köszönöm a PhD értekezést, diplomamunkát, szakdolgozatot és TDK munkát végző hallgatók szorgalmas, kitartó munkáját, amellyel hozzájárultak az értekezésben bemutatott eredmények eléréséhez.

Köszönöm a szerkezetvizsgálatokban és az egyéb analitikai eljárásokban segítséget nyújtó magyar és francia kollégák munkáját.

Köszönöm Dr Horváth Zoltánnak és az Erdőkémia-ker Kft-nek, hogy lehetőséget adtak az Ersorb zeolitok tanulmányozására.

Köszönöm az OTKA, a TÉT Alapítvány, a Merck Kft, a Chionin, és a Bálint Analitika Kft támogatását.

De mindenekelőtt köszönöm Édesanyámnak, hogy megteremtette a lehetőségét annak, hogy vegyészmérnöki diplomát szerezhessenek.

Tartalomjegyzék

A katalizátorok és hordozók rövidítésjegyzéke	4
1. Bevezetés	5
2. Mikropórusos, enyhén savas karakterű zeolitok vizsgálata	7
2.1 Az Ersorb molekulaszűrő adszorbenscsalád	11
2.2 Kondenzációs reakciók az Ersorb adszorbensek jelenlétében	16
2.2.1 Öttagú heterociklusok előállítása	17
2.2.1.1 Oxazolinszármazékok szintézise	17
2.2.1.2 2-Arilimidazolin-származékok szintézise	19
2.2.1.3 A ciszteamin reakciója	21
2.2.1.4 Kondenzált heterociklusok előállítása	22
2.2.1.5 Összefoglalás	25
2.2.2 1,5-Benzodiazepinek előállítása	26
2.2.3 A Pictet-Spengler- és az oxa-Pictet-Spengler-reakció	31
2.2.3.1 A Pictet-Spengler-reakció	31
2.2.3.2 Az oxa-Pictet-Spengler-reakció	35
2.2.3.3 Összefoglalás	41
2.2.4 Dihidrokinolin-származékok szintézise	41
2.2.5 A Bischler-Napieralski-reakció	44
2.2.6 Kumarinszármazékok előállítása	48
2.2.7 Többkomponensű reakció vizsgálata	50
3. Báziskatalizált reakciók hidrotalcitok jelenlétében	55
3.1 Ciklopropánszármazékok szintézise	58
3.2 Izoxazolszármazékok előállítása	61
3.3 Oxazolidin-2-on-származékok előállítása	64
3.4 4-Hidroxi-arilpiperidinek előállítása	67
3.5 A nitroaldol-addíció vizsgálata	70
4. Hordozós fémkatalizátorok vizsgálata	78
4.1 Palládiumkatalizált reakciók vizsgálata	79
4.1.1 Bevezetés	79
4.1.2 A magnézium-lantán vegyesoxid-hordozós palládiumkatalizátor	81
4.1.3 A Heck-reakció vizsgálata	82
4.1.4 A Sonogashira-reakció vizsgálata	86
4.1.5 A Suzuki-Miyaura-kapcsolás	89
4.2 A Kumada-kapcsolás	92
4.3 Rézkatalizált reakciók vizsgálata	98
4.3.1 Az A ³ -kapcsolás	98
4.3.2 A katalizátor vizsgálata	103
4.3.3 Aldoximok átalakítása nitrillé	105
4.3.4 Nitrilek átalakítása amiddá	111
4.3.5 A Chan-Lam-reakció	113
5. Összefoglalás	118
6. A tézisekhez tartozó közlemények	122
7. Hivatkozások	124
8. Tézisek	134

A katalizátorok és hordozók rövidítésjegyzéke

A dolgozatban a vizsgált katalizátorokat és hordozókat a következő rövidítések jelölik:

E4	a vizsgált mikropórusos zeolitok alaptípusa (Ersorb-4)
E4a	az E4 savasabb karakterű változata
HT	hidrotalcit
MgLaO	magnézium-lantán vegyes oxid
4A	4 Å pórusméretű molekulaszita

1. Bevezetés

A vegyipari termelő eljárások nagy részében – egyes adatok szerint több, mint 90%-ában – a megfelelő konverzió eléréséhez valamilyen katalizátor hatású anyagot kell a reakcióelegyhez adni [1]. A hagyományos katalizátorok nagy része, például az ásványi savak, lúgok, számos fémsó és fémkomplex mérgező, korrozív, ártalmas a környezetre, vagy ipari szintézisekben nem használható magas áruk, vagy a megfelelő működésükhöz szükséges reakciókörülmények miatt. A katalizátor, vagy valamilyen bomlásterméke szennyezheti a terméket, ezért például gyógyszeripari szintézisekben az adott eljárás nem alkalmazható. Nem véletlen tehát, hogy napjaink szerves kémiai kutatásainak egyik fő iránya olyan új katalizátorok, illetve reagensek keresése, melyek aktívabbak, szelektívebbek, esetenként újra felhasználhatók, egyszerűbben kezelhetők és kevésbé terhelik a környezetet, mint egyes hagyományos katalizátorok. A természetben számos olyan ásvány fordul elő, amely egyes szerves kémiai reakciókban kiváló katalitikus hatást mutat. Ennek alapján az elmúlt évtizedekben számos heterogén katalizátort fejlesztettek ki, melyek olcsók, nem mérgezőek, nem korrozívak, alkalmazásuk magas aktivitást és szelektivitást biztosít enyhe reakciókörülmények között. Sok esetben egyszerűen a szintetikus, vagy természetes ásványok savas, illetve bázikus tulajdonságát használják ki, ugyanakkor a modern szintetikus módszerek térnyerésével a különböző hordozós katalizátorok jelentősége is folyamatosan nő.

A heterogén katalizátorok számos további előnnyel is rendelkeznek, a szakaszos eljárásokban a reakció végén gyorsan kiszűrhetőek a reakcióelegyből, ami egyszerűsíti a technológiát, csökkenti a műveleti időt, valamint kevesebb energiára van szükség a reakcióelegy feldolgozásához. Kevesebb kezelendő szennyvíz, illetve más hulladék keletkezik. A kiszűrt katalizátorok gyakran újra felhasználhatók, illetve könnyen regenerálhatók. Számos típusuk speciális üreges vagy lemezes szerkezetű, ennek következtében a reakciók esetenként figyelemreméltó regio-, illetve sztereoszelektivitással játszódnak le jelenlétükben. Mindezen előnyök számos fontos szerves kémiai reakciót nemcsak a környezetre kevésbé ártalmassá, hanem gazdaságosabbá is tehetnek. Manapság az ipari katalitikus eljárások 80-85%-a heterogén katalitikus folyamat [2].

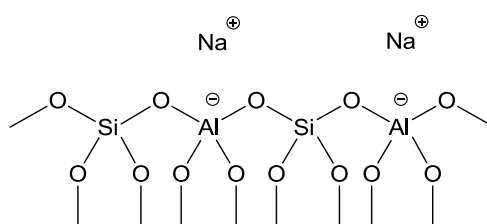
A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén több évtizede foglalkoznak szilárd savas és bázikus katalizátorok, valamint hordozós fémkatalizátorok kifejlesztésével, és szerves kémiai reakciókban történő alkalmazhatóságuk vizsgálatával, illetve katalitikus módszerek fejlesztésével is. Ezekbe a kutatásokba kapcsolódtam be. A kutatócsoport három fő területen végzett kísérleteket. Vizsgáltuk mikropórusos, enyhén savas karakterű zeolitok alkalmazhatóságát szerves kémiai reakciókban, tanulmányoztuk réteges kettős hidroxidok, ezen belül a magnézium-alumínium hidrotalcit jelenlétében végrehajtott reakciókat, valamint vizsgáltuk ásványi típusú hordozóra felvitt fémek katalitikus hatását szerves kémiai szintézisekben. Elsősorban a kereskedelmi forgalomban kapható, illetve egyszerűen előállítható anyagokat használtuk olyan reakciókban,

amelyeket már régóta használnak, illetve az utóbbi időben egyre elterjedtebben használnak a finomkémiai-, illetve a gyógyszeriparban. Alapvetően a sikeres reakciók optimálását, gyakorlati célra is alkalmas reakciókörülmények kidolgozását tartottuk fontosnak, a katalizátorok szerkezetének vizsgálatával kevesebbet foglalkoztunk.

2. Mikropórusos, enyhén savas karakterű zeolitok vizsgálata

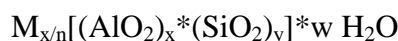
A zeolitok alkálifém-alkáliföldfém-alumínium-hidroszilikátok. A földkéreg kb. 96 %-át adó kőzetalkotó ásványok laza szerkezetű asszociációi. A földkéreg felső, szilíciumban és alumíniumban különösen gazdag részén keletkeztek, ez magyarázza a viszonylag nagy földfelszíni elterjedésüket.

A zeolitok $\text{SiO}_4\text{-AlO}_4$ tetraéderekből épülnek fel, amelyek közös oxigénionnal kapcsolódnak egymáshoz (1. ábra). Ez az elemi szerkezet a felelős az egyedülálló tulajdonságaikért.



1. ábra: A $\text{SiO}_4\text{-AlO}_4$ tetraéderek kapcsolódási sémája a zeolitokban

A zeolitok kémiai összetétele a következő általános képlettel írható le:



ahol

M valamennyi n vegyértékű kation

x+y a tetraéderek száma az elemi cellában

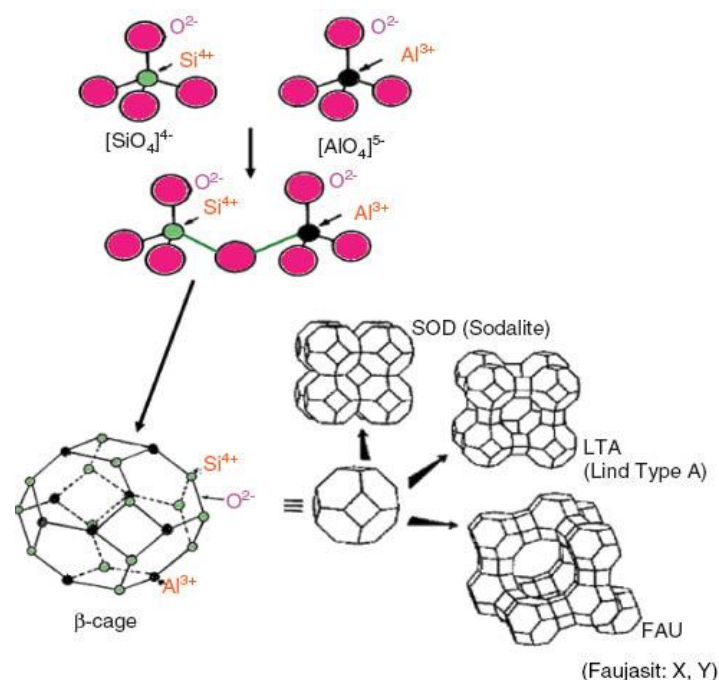
y/x a Si/Al atomarány

a szerkezettől függően általában 1-5, de lehet akár 30-40 is

w a vízmolekulák száma.

A laza szerkezet a vázban található, zeolittípusonként változó, 0,3-0,8 nm méretű csatornák és üregek következménye. Ezekben helyezkednek el az egy- vagy kétértékű alkálifém- és alkáliföldfém-kationok, melyek ezek kiegyenlítik a Si^{4+} -ionokat helyettesítő Al^{3+} -ionok okozta pozitív töltéshiányt, valamint a vízmolekulák. A vízmolekulák kisebb hányada a kationokhoz koordinálódik, azok hidrátkabát képezve, a többi szabad vízként van jelen. A víz hevítés hatására reverzibilisen eltávolítható a pórusokból, miközben a kristályrács ép marad. A víz nagy része 100-200 °C között távolítható el, a teljes dehidratáláshoz általában 350-400 °C szükséges [3].

A zeolitok AlO_4 és SiO_4 tetraéderei állnak össze másodlagos építőegységekké, leggyakrabban köbös, hexaéderes vagy oktaéderes rácsok jönnek létre. A zeolitkristályok végső szerkezete a másodlagos építőelemek különböző módon történő összekapcsolódásával alakul ki (2. ábra) [4].



2. ábra: Zeolit szerkezetek

Ma már több, mint 50 különböző zeolitszerkezet [5] ismert. Pórustérfogatuk kb. 0,10-0,35 cm^3/g . Pórusméretük alapján három csoportba sorolhatók:

- kis pórusméretű (mikropórusos) zeolitok, 0,30-0,45 nm pórusméret
- közepes pórusméretű (mezopórusos) zeolitok, 0,45-0,60 nm pórusméret
- nagy pórusméretű (makropórusos) zeolitok, 0,60-0,80 nm pórusméret

A zeolitok kristályrácsának hőstabilitása elsősorban a Si/Al aránytól függ, Ha az arány 1 körüli, a rács már 300 °C-on összeomlik, ha viszont 3-5 között van, akár 700-800 °C-ig stabil maradhat. Hasonló tendencia mutatkozik a zeolitok ásványi savakkal szembeni ellenállásában is. Savas kezeléssel az alumínium egy részét ki lehet oldani a rácsból. Minél kevesebb alumíniumot tartalmazott eredetileg a rács, annál nagyobb hányada távolítható el a kristályszerkezet tönkremenetele nélkül.

A kationok a pórusszerkezetben nem kötődnek erősen, szabadon elmozdulhatnak, ezért eltávolíthatók, vagy más kationokra cserélhetők. A kationok hidrogénionokra cserélésével a felület protonleadásra kész erős ásványi savként (Brønsted-sav) viselkedik. Erőteljes dehidratálásra a protonok víz formájában távoznak, az ehhez szükséges oxigént az AlO_4 -tetraéderekből szakítják ki. Ekkor hiányosan koordinált, ezáltal elektronpár megkötésére kész alumíniumionok maradnak a felületen, amely tehát Lewis-savként viselkedik. Ezekkel az átalakításokkal lehet a zeolitok katalitikus hatását befolyásolni.

A zeolitok egy része úgynevezett molekulaszűrő hatással rendelkezik, ami egy, a szokásostól eltérő adszorpciós viselkedés. A kristályos zeolitokban a pórusrendszer nagymértékben homogén, jól definiált. A pórusok alkalmasak a gáz-, illetve kisebb folyadékmolekulák adszorpciójára, de a nagyobb méretű, vagy nem megfelelő alakú

molekulák adszorpciója nem lehetséges. Főként víz, ammónia, sósav, kénhidrogén, széndioxid szelektív adszorpciója figyelhető meg, amelyek egyébként az általánosan használt adszorbenseken (aktív szén, szilikagél, alumíniumoxid) egy adott rendszerben, nagyobb molekulájú gáz- vagy folyadékkomponensek jelenlétében általában nem kötődnek meg. A zeolitok esetében az adszorpciós hatás nem felületi kötődés, hanem térkitöltés. A pórusrendszerben adszorbeálódó molekulák legnagyobb méretét a pórusrendszerben előforduló szűkületek átmérője szabja meg, amely a jellegzetes molekulaszűrő hatást mutató zeolitoknál 0,3-0,5 nm között van. A pórusméretet, a molekulaszűrő hatást a kationok is befolyásolják, mert ezek a meglevő nyílásokat különböző mértékben leárnyékolhatják.

Ezt a molekulaszűrő hatást a vegyiparban számos adszorpciós szétválasztó és katalitikus eljárásban használják ki. Ezek például gázok és folyadékok hatékony szárítása és tisztítása, egyenes szénláncú szénhidrogének elválasztása egyéb szénhidrogének mellől, *p*-xilol elválasztása a másik két izomer mellől, a Selectoforming benzinreformáló eljárás, stb.[3].

A zeolitok ioncserélő kapacitása és szelektivitása függ a kationok elhelyezkedésétől, és különböző egyensúlyi, kinetikai és energetikai viszonyok is befolyásolják. Egyes természetes zeolitfajták képesek vizes oldatokból nehézfém-, illetve ammóniumionok szelektív eltávolítására. A klinoptilolit például alkalmas a városi és mezőgazdasági szennyvizekből az ammóniumionok megkötésére [6], szelektíven képes eltávolítani a cézium- és stroncium-ionokat híg atomerőművi vizes oldatokból [7], és használható a kadmium-, ólom- és ezüstionok szelektív eltávolítására is ipari szennyvizekből [8].

A zeolitok tulajdonságai a kívánt felhasználáshoz módosíthatóak ioncserével, kationmentesítéssel, ultrastabilizálással és savas kezeléssel.

Az ioncserével a természetes anyagban levő kationokat lehet kicserélni alkáli- és alkáliföldfém-, átmenetifém-, vagy ammónium kationokra. A kationcsere megváltoztatja az adszorpciós térfogatot, a pórusok méreteit és a katalitikus hatást [4].

Az ultrastabilizálás hidrotermális (vízgőzzel történő) kezelés, amely megváltoztatja a zeolit alapvető struktúráját, csökkenti az elemi cellában levő alumínium mennyiségét és az elemi cella méretét. Ezáltal megváltozik a Si/Al arány. Az így kezelt zeolit még 1000 °C feletti hőmérsékleten is stabil maradhat [9].

Savas kezeléssel a zeolit alumíniumtartalmát lehet csökkenteni. Ennek hatására nő a zeolit hőállósága és az adszorpciós képessége [9].

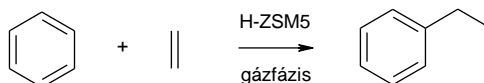
A zeolitok a szerves kémiai szintézisekben használhatók katalizátorként vagy nem katalitikus célokra. Nem katalitikus alkalmazás lehet például reaktánsok vagy oldószerek szárítása, tisztítása, reaktánsok töményítése, diszpergálása, a termékek elválasztása, stb. [3b]. Katalizátorként számos reakcióban alkalmazhatók. Egy 1999-ben készült összeállításban a felsorolt ipari méretű heterogén katalitikus szerves kémiai reakciók közel felében természetes vagy mesterséges zeolitot használtak katalizátorként (1. táblázat) [10].

1. táblázat: Nagyipari eljárásokban használt katalizátortípusok [10]

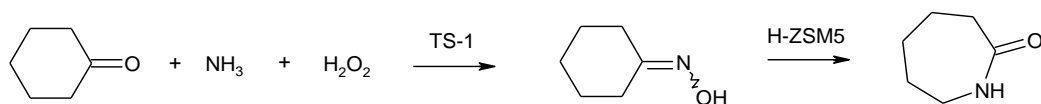
Zeolitok	74
Oxidok, vegyes oxidok	54
Ioncserélő gyanták	16
Foszfátok	16
Nem módosított szilárd savak	7
Agyagásványok	4
Hordozóhoz kötött enzimek	3
Szulfátok, karbonátok	3
Szulfonált polisziloxánok	3
Összesen	180

Ebben az összeállításban néhányat ismertetek ezek közül. A reakciók egyik nagy csoportja különböző szénhidrogének átalakítása. Néhány érdekesebb példa: a UOP cég 1986-ban [10,11] fluid katalitikus krakkolásra részben dealuminált Y zeolittal egy 500 ezer t/év kapacitású üzemet hozott létre. C₃ és C₄ olefinek aromatiszálására galliummal, vagy cinkkel módosított ZSM-5 katalizátorral (Cyclar-eljárás, a főtermék *p*-xilol) épített egy 5000 t/év kapacitású üzemet 1990-ben a BP-UOP [10,12]. Xilol izomerek *p*-xilollá alakítására H-ZSM-5 segítségével egy 275 ezer t/év kapacitású üzemet adott át 1994-ben a Mobil Oil [10,13,14]. A benzin vízgőzös pirolízisében nyerhető C₄-frakcióban a 2-butén - 1-butén izomerelegy aránya megváltoztatható bór-pentaszil zeolit katalizátorral [15].

Az aromás vegyületek zeolit-katalizált Friedel-Crafts-alkilezésére számos nagyipari eljárás született. Az Egyesült Államokban például 1980 óta kb. 500 ezer t etilbenzolt állítanak elő évente a Mobil-Badger-eljárással benzolból és etilénből, gázfázisban, H-ZSM-5 zeolit jelenlétében (3. ábra) [10]. Az eljárásban az etilbenzol 99 %-os szelektivitással keletkezik, 100 %-os etilén-, és kb. 20 %-os benzolkonverzió mellett.

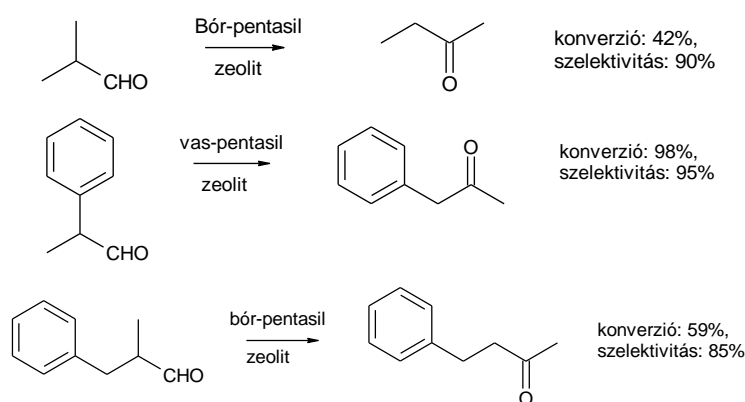
**3. ábra:** Etilbenzol előállítása a Mobil-Badger-eljárással

A kaprolaktám előállításának kulcs lépése a ciklohexanon-oxim Beckmann átrendeződése. A reakcióban számos zeolit típusú katalizátort alkalmaztak sikeresen, pl. HX-zeolit, HY-zeolit, mordenit [10]. A legjobb eredményt az erősen savas, hidrofób H-ZSM-5 esetén érték el (konverzió 100 %, szelektivitás 95 %) [16]. A ciklohexanon-oxim ipari előállítására szintén több heterogén katalitikus eljárást dolgoztak ki, amelyek közül kiemelendő a ciklohexanon ammoxidációja ammóniával és hidrogén-peroxiddal titán-szilikalit (alakszelektív mesterséges zeolit, TS-1) jelenlétében [17]. Az eljárással az oxim 80 °C-on 99,9 %-os konverzióval és 98,2 %-os szelektivitással nyerhető. A technológiára 1994-ben egy 12 ezer t/év kapacitású üzemet építettek.



4. ábra: Példák ciklohexanon-oxim [17] és kaprolaktám [16] nagyipari előállítására

Aldehidek átrendezése ketonokká katalizálható ón-, molibdén- vagy réztartalmú vegyes oxid katalizátorokkal, illetve cériumoxid-alumíniumoxid katalizátorral. A módszerek hátránya az alacsony szelektivitás, ennek növeléséhez hosszú reakcióidő és magasabb hőmérséklet alkalmazása szükséges. A hátrányok miatt a nem-szimmetrikus, szubsztituált ketonokat az iparban korábban általában különböző szerves savak kondenzációjával, és az ezt követő dekarboxilezéssel állították elő. A BASF-nél kidolgoztak egy bór- vagy vas-pentasil zeolit-katalizált reakciót [18] különböző aldehidek izomerizációjára (5. ábra).



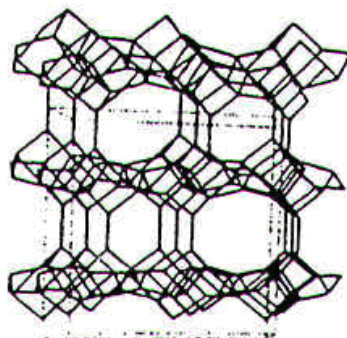
5. ábra: Példák a BASF aldehid-izomerizációs eljárásaira

2.1 Az Ersorb molekulaszűrő adszorbenscsalád

Az Ersorb saválló molekulaszűrő zeolit adszorbenseket az Erdőkémia-ker Kft. állította elő a Magyarországon előforduló, 600 kp/cm² nyomószilárdságot is elérő, mintegy 70 % klinoptilolitot tartalmazó vulkáni tufából, szabadalmaztatott eljárással [19]. A bejegyzett márkanév az Erdőkémia és a szorbens szavakból alkották meg.

A természetes nyersanyag fizikai kezelését (örlés, szitálás) követően ioncseréssel és más vizes fázisú kémiai kezelésekkel (pl. savas mosás), végül termikus kezeléssel alakították ki a túlnyomórészt klinoptilolitot tartalmazó különböző Ersorb termékeket. A kapott anyagok erősen nedvszívó tulajdonságúak, ezért a termékeket felhasználás előtt célszerű kiizzítani. A gyártástechnológiából adódóan a szemcsék megőrzik az alapanyag kitűnő szilárdságát, emellett megfelelő másodlagos pórusszerkezettel is rendelkeznek. Nem-molekulaszűrő felületük 40 m²/g. A jelentős nem-molekulaszűrő felület és a finomszemcsés kristályok miatt a termék kiemelkedően gyors adszorpciós képességgel rendelkezik.

2. táblázat: A klinoptilolit főbb szerkezeti adatai [20]



Az elemi cella összetétele	$\text{Na}_6(\text{AlO}_2)_6(\text{SiO}_2)_{30} \cdot 24 \text{ H}_2\text{O}$
Si/Al arány	5
Szerkezeti egység	2 ötös, 2 négyes, 1 hatos gyűrű
Szimmetria	monoklin
Adszorpciós térfogat	$0,18 \text{ cm}^3/\text{g}$

A klinoptilolit magas szilíciumtartalmából ($\text{Si}/\text{Al} = 5$) eredően az Ersorb termékek számos kémiai átalakítást elviseltek rácsszerkezetük károsodása nélkül. Ioncserével a legváltozatosabb egy- és kétértékű kationokat lehet beépíteni a rácsba, többek között nehézfémionokat is [20]. Az így nyert termékek $500\text{-}600^\circ\text{C}$ -ig stabilnak bizonyultak, a beépített nehézfémionokat hidrogénáramban magasabb hőmérsékleten finom eloszlású fémmé lehetett redukálni. Az ioncserékkel a kémiai összetétel megváltozása mellett az anyag fizikai tulajdonságai is megváltoztak, így változó pórusméretű és változatos katalitikus hatású anyagokat nyertek.

Az Ersorb adszorbensek savállósága rendkívül jó. Molekulaszűrő sajátságaik különösebb károsodása nélkül elviselik a $0,1 \text{ N}$ erősségű savak nagy feleslegében végzett főzéseket is. Töményebb savakban végzett főzés megszünteti a molekulaszűrő tulajdonságokat, mert a főzés során az alumínium, illetve az egyéb kationok nagy része eltávozik. A kristályos szerkezet és a szemcsék azonban még 4 N sósavban végzett főzések után is megmaradnak. Az erős savakban végzett főzésekkel az Ersorb adszorbensekből fokozott savállóságú és hőstabilitású, nem molekulaszűrő hatású, 80% feletti szilíciumdioxid-tartalmú, mintegy $150 \text{ m}^2/\text{g}$ fajlagos felületű anyagok nyerhetők, amelyekből fokozottan saválló adszorbensek, katalizátorhordozók vagy reaktorok töltete készíthető.

Az Ersorb molekulaszűrő adszorbenseket elsősorban gázok és folyadékok víztartalmának, illetve más kismolekulás szennyezésének (HCl , NH_3 , H_2S , NO_x , stb.) eltávolítására készítették. Savtűrő képességük miatt agresszív közegekben is használhatók, például sósavgáz, folyékony klór vagy kéndioxid alacsony víztartalomra történő szárítására is. Ezekben a közegekben is képesek 1 ppm -nél kisebb víztartalomra szárítani gáz- és folyadékfázisban egyaránt, erélyes szárítóhatással rendelkeznek 50°C felett is, és kis parciális vízgőznyomásnál is nagy áttörési kapacitással rendelkeznek. A molekulaszűrő hatás itt is a zeolitoknak a szokásostól eltérő adszorpciós viselkedését jelenti, a gáz-, illetve kisebb folyadékmolekulák a pórusokban

adszorbeálódnak, és a pórusméretből adódóan a nagyobb méretű, vagy nem megfelelő alakú molekulák adszorpciója nem lehetséges. Az adszorbeált molekulák kölcsönhatásba lépnek a pórusok falát alkotó atomokkal, így stabilan a pórusokban maradnak. Miután az adszorpció ez esetben térkitöltés, a termékek adszorpciós kapacitását a pórustérfogat szabja meg.

Az Ersorb adszorbensek többféle változatban készültek. Ezek általános jellemzői a gyártó cég termékismertetője [21] alapján a következők:

Ersorb-4 (E4):

4 Å pórusméretű, CaK-vegyeskationos-klinoptilolit hatóanyagú, saválló, nagy szelektivitású molekulaszűrő adszorbens. Széles spektrumú szárítóanyagként használható mind gáz-, mind folyadékfázisban. A szokásos 4 Å pórusméretű molekulaszitákkal szemben savállósága miatt agresszív közegekben is alkalmazható, használható levegő, földgázok, széndioxidos földgázok, ipari gázok, agresszív ipari gázok (klór, kéndioxid, sósav), pirolízisgáz, stb. szárítására. Folyadékfázisban pedig a metanol és metanollal szennyezett folyadékok kivételével univerzális szárítószer. Segítségével a termékekben 1 ppm alatti víztartalom is elérhető.

Ersorb-K (EK):

Hatóanyaga a klinoptilolit káliumformája. Ennek megfelelően a termék az E4 adszorbenshez képest megnövelt pórusméretű, ezért képes adszorbeálni két szénatomos szerves molekulákat, így etanolt is. Elsősorban gáztisztítási feladatokra, kénhidrogén, széndioxid, nitrogén-oxidok, stb. gázkeverékekből történő eltávolítására használható.

Kationmentesített Ersorb (EA):

Az alap E4-ből ammóniás ioncserével, majd ezt követően hevítéssel állítható elő. A folyamat során a minta vas- és alumíniumtartalma nem változik, de jelentős a kalcium-, magnézium- és káliumtartalom módosulása. Az előállítás során a felület savassága nem változik, de a pórusszerkezet módosul, és a sósavmegkötő képesség fokozódik. Az izzítási hőfoktól függően hidroxidos és dehidroxilált formája létezik. A hidroxidos forma kb. 500 °C-ig stabil, szilárd, sokbázisú, erős sav.

Savasan kezelt Ersorb-4 (E4a):

Az E4 adszorbensből ioncserével állítják elő. Az alkalmazott eljárást a gyártó szakmai titokként kezelte.

Az egyes termékek kémiai összetétele elsősorban az alkálifém- és alkáliföldfém-ionok mennyiségében különbözik. Néhány jellemző adatot a 3. táblázat tartalmaz.

3. táblázat: Néhány Ersorb adszorbens kémiai összetétele [21]

Komponens (s%)	E4	EK	EA ^a
SiO ₂	73,0	72,4	76,7
Al ₂ O ₃	11,2	10,9	12,2
Fe ₂ O ₃	1,17	1,06	1,19
K ₂ O	5,12	8,74	2,87
Na ₂ O	0,38	0,41	0,34
CaO	2,20	0,26	0,53
MgO	0,44	0,52	0,13
izzítási veszteség 110°C felett	5,58	5,64	5,50

^aA kationmentesített származék hidroxidos változata.

Úgy gondoltuk, hogy érdemes megvizsgálni e termékek alkalmazhatóságát különböző szerves kémiai szintézisekben, elsősorban kondenzációs reakciókban. A kísérletek megkezdése előtt különböző analitikai eljárások segítségével vizsgáltuk, hogy a feldolgozás során kapott különböző Ersorb-termékek kémiaileg, illetve szerkezetüket tekintve különböznek-e jelentősen egymástól.

A gyártó cég által kiadott rövid reklámanyag alapján az Ersorb adszorbensek 40 m²/g nem-molekulaszűrő felülete erős savakban végzett főzések hatására kb. 150 m²/g-ra változik [21]. Ezzel szemben a BET felületek mérésekor kapott eredmények szerint az E4, EA és E4a adszorbensek felülete 30 m²/g körüli érték, míg a nagyobb pórusméretű EK felülete 72 m²/g-nak adódott (4. táblázat). Az E4 és E4a pH értéke vízesszuszpenzióban 4,87 és 4,35 volt.

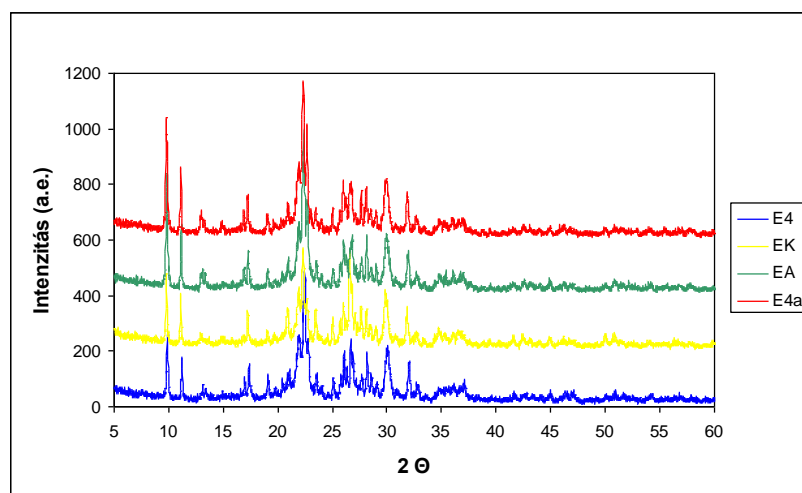
4. táblázat: Az Ersorb adszorbensek BET felülete

Minta	BET felület (m ² /g)
E4	31
EK	72
EA	30
E4a	34

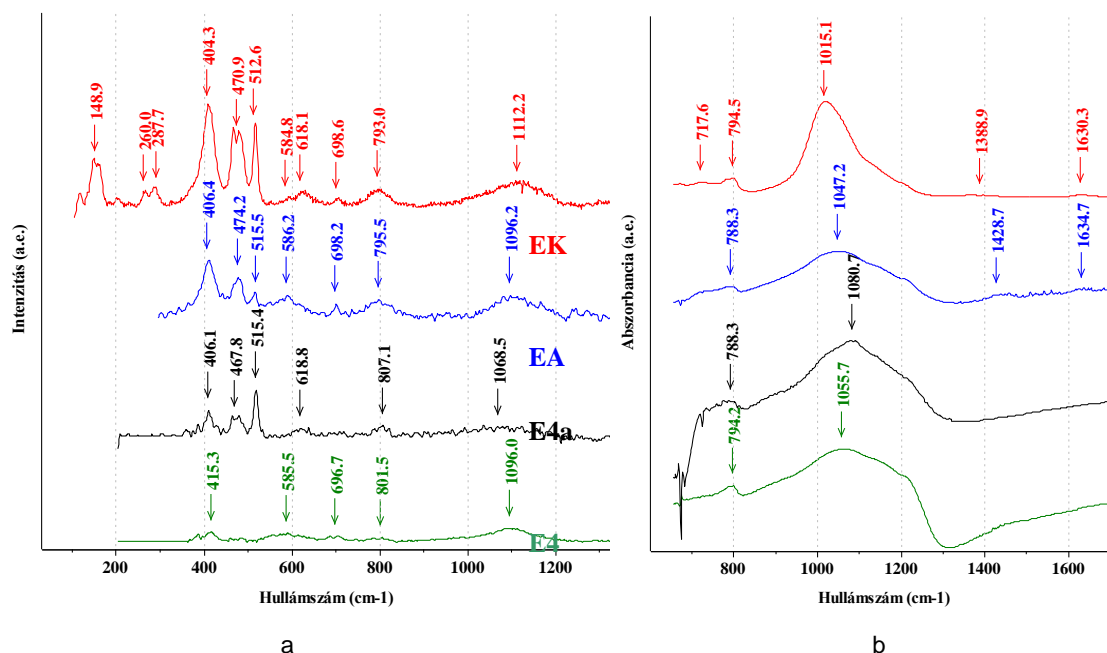
Megvizsgáltuk, hogy a különböző típusok kristályszerkezete különbözik-e. A négy típus röntgen pordiagramja a 6. ábrán látható. A diagramok alapján a kristályszerkezetek azonosak, tehát az előállítás során az ioncserék nem módosították a szerkezetet. Az adszorbensek reaktivitásbeli különbségeit tehát a pórusokban levő kationok mennyisége és minősége okozhatja.

Az adszorbensekről készített Raman-spektrumok (7. ábra, a) sem mutattak jelentős különbséget az egyes típusok között, a mért görbék megfeleltek egy átlagos zeolit-spektrumnak. A kevés különbséget a spektrumok között az okozhatja, hogy az egyes minták szemcsemérete nem volt teljesen azonos.

Az IR-spektrumok (7. ábra, b) összhangban vannak a Raman-spektrumokkal. Ezeken is látható, hogy az EK spektruma sokkal differenciáltabb, mint a többi mintáé, már elhatárolható sávok is megjelennek a spektrumban, és ezt kristályszerkezet-módosulással vagy a szemcsemérettel lehet magyarázni.



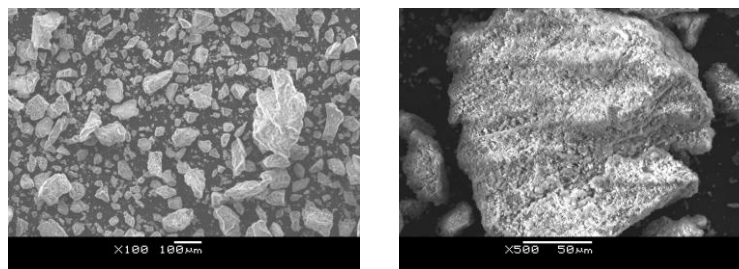
6. ábra: Az Ersorb adszorbensek röntgen pordiagramja



7. ábra: Az Ersorb adszorbensek Raman- (a) és IR-spektruma (b)

A négy Ersorb típus TG görbéje teljesen azonos lefutású volt, mindegyik esetben 100 és 135 °C között tapasztalható kb. 6 tömeg% vízvesztés, amely összhangban van a gyártó cég által kiadott tájékoztató adatokkal. A mintákat 600 °C-ig hevítve más illékony komponens nem távozott. A mérések alapján tehát a különböző Ersorb típusok nem igényelnek eltérő előkészítést a különböző kémiai reakciókhoz, mindegyik minta esetén elegendő a 120 °C-os szárítás a levegőből megkötött nedvességtartalom eltávolítása céljából.

Az E4 adszorbens pásztázó elektronmikroszkópos felvételein látható szemcsék sima felülete egyértelműen magyarázza a kis fajlagos felület értéket (8. ábra).



8. ábra: Az E4 pásztázó elektronmikroszkópos felvételei

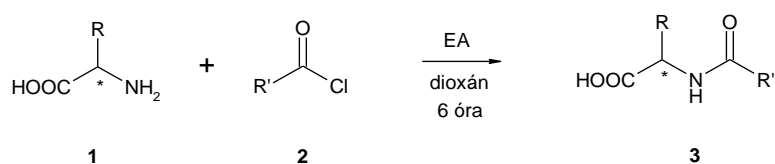
2.2 Kondenzációs reakciók az Ersorb adszorbensek jelenlétében

A zeolitokkal kapcsolatos kutatások során régebben elsősorban a nagyobb pórusméretű (mezo- és makropórusos) típusokat vizsgálták. Ezek pórusmérete elég nagy ahhoz, hogy nagyobb szénatomszámú szerves molekulák - például aromás vegyületek - beférjenek. A pórusok falát alkotó ionok megnövelik a katalitikus hatást, a pórusok szerkezete pedig regio- esetleg sztereoszelektív reakciókat indukálhat.

A mikropórusos vegyületek nem képesek nagyobb méretű szerves molekulákat adszorbeálni, így tehát a reakciók gyakorlatilag a katalizátorszemcsék felületén játszódnak le. Kisebb szerves molekulák (víz, sósav) azonban adszorbeálódhatnak a pórusokban, így kondenzációs típusú reakciókban a mikropórusos zeolitok a reakciókban keletkező kis (szerves) molekulák megkötésével segíthetik a reakció előrehaladását.

Munkánk során vizsgáltuk az Ersorb készítmények alkalmazhatóságát különböző szerves kémiai szintézisekben. Célkitűzésünk elsősorban nem új reakciók kidolgozása volt, hanem olyan reakciók vizsgálata, amelyek hagyományos katalizátorai agresszív, mérgező, vagy a környezetre ártalmas vegyületek, és a kapott termékek fontos gyógyszeripari vagy finomkémiai termékek, illetve intermedierek. A környezetre vagy az emberi egészségre káros, ártalmas reagenseket kívántuk kiváltani a nem korrozív, nem mérgező, enyhén savas karakterű zeolitokkal, kihasználva a heterogén katalizátor használata kínálta technológiai előnyöket is, mint a reakcióelegy könnyebb feldolgozhatósága, illetve a katalizátor újrafelhasználhatósága.

Az Ersorb adszorbensek szerves kémiai reakciókban történő alkalmazhatóságának tanulmányozása során először szabad aminosavak acilezését vizsgáltuk savkloridokkal. Azt tapasztaltuk, hogy az EA típus jelenlétében aromás savkloridokkal a várt *N*-acilezett termékek (**3**) jó termeléssel keletkeztek (9. ábra). Alifás savkloridok gyengébb eredményt adtak. A reakcióelegyből kiszűrt katalizátor egyszerűen regenerálható, és többször újrafelhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül [22].



9. ábra: Aminosavak és savkloridok reakciója

2.2.1 Öttagú heterociklusok előállítása^{D1,D2,D3}

2.2.1.1 Oxazolinszármazékok szintézise

Előzmények

Az Ersorb adszorbensekkel végzett munka folytatásaként vizsgáltuk β -aminoalkoholok szelektív *N*-acilezését karbonsavakkal. Az elképzelésünk az volt, hogy a keletkezett termékből gyűrűzárással oxazolinszármazékokat állítunk elő. Az oxazolincsoport fontos funkciós csoport a szintetikus szerves kémiában. A racém 2-szubsztituált oxazolin védett karboxilcsoportnak tekinthető [23]. Ha ez a karboxilcsoport egy gyógyszerhatóanyag része, ezzel a módosítással a hatóanyag felszívódása, valamint farmakokinetikai paraméterei megváltozhatnak (prodrug stratégia). A szervezetben az oxazolingyűrű lassan hidrolizál, és felszabadul a karbonsav [24]. Egyes optikailag aktív oxazolinszármazékok aszimmetrikus szintézisek értékes intermedierei [25]. Több eljárást fejlesztettek ki a 2-szubsztituált oxazolinok előállítására karbonsavakból. Ezek hátránya a magas, 200-220 °C körüli hőmérséklet [26], tionilklorid többszöri használata [27], vagy foszfinok alkalmazása halogénezett oldószerben (széntetraklorid, hexaklóretán) [24]. Leírtak más eljárásokat is, amelyek karbonsavészterekből [28], nitrilekből [29] vagy aldehidekből [30] indulnak ki, ám legtöbbjük bonyolult reagenst használ, erősen savas közeget, vagy más kellemetlen reakciókörülményt igényel, és esetenként a termelés is gyenge. Mindezek alapján egy egyszerű, jó hozamú eljárás kidolgozása nagy gyakorlati jelentőséggel bírhatott.

Eredmények

Benzoesavat és 2-amino-etanol forralva xilolban, Ersorb-4 (E4) jelenlétében, 5 óra reakcióidő után nem az acilezett aminoetanol, hanem közvetlenül a gyűrűzárt 2-feniloxazolin keletkezett kiváló, 90 %-os termeléssel. A reakcióelegy vizsgálata alapján *O*-acilezett termék nem keletkezett. Az irodalomban leírtak szerint 2-amino-etanolból és benzoesavból katalizátor nélkül, magas hőmérsékleten, a képződött vizet kidesztillálva az *N*-acil termék keletkezett, kb. 10-20 % *O*-acilezett mellett [31]. A gyűrűzáras nem ment végbe, ezt egy következő lépésben, Al_2O_3 katalizátorral, 350 °C-os reakcióhőmérsékleten tudták megvalósítani.

A benzoesav és 2-amino-etanol reakciójában alkalmazott körülmények között megvizsgáltuk számos karbonsav és β -aminoalkohol reakcióját E4 jelenlétében, forró xilolban. Aromás karbonsavakkal jó eredményeket értünk el (5. táblázat).

A kis szénatomszámú alifás karbonsavak – ecetsav és propionsav – viszont nem adtak megfelelő terméket, és károsították az E4 szerkezetét.

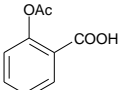
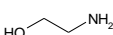
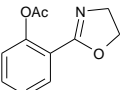
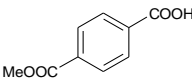
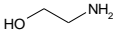
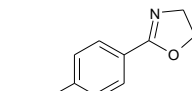
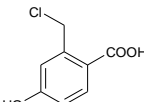
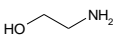
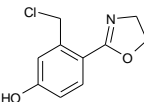
Minden esetben a gyűrűzárt terméket kaptuk meg, az intermedier savamidot csak néhány esetben (**6b**, **f**, **i**) tartalmazta a reakcióelegy kis mennyiségben. Más mellékterméket nem lehetett kimutatni. A savamidokat oszlopkromatográfiával el lehetett választani, bár ez a termelés jelentősebb csökkenésével járt.

Az *orto*-szubsztituált karbonsavak gyengébb termelést adtak, valószínűleg szterikus gátlás miatt.

5. táblázat: β -Aminoalkoholok reakciója aromás karbonsavakkal^a

4	5	6	Termelés ^b (%)
		a	90 (79 ^c , 52 ^d)
		b	35 ^e
		c	88
		d	75
		e	73
		f	55 ^e
		g	88
		h	78
		i	30 ^e
		j	32

5. táblázat, folytatás

		k		30
		l		85
		m		45

^a5 mmol karbonsav, 5 mmol aminoalkohol, 0,8 g E4, xilol, 130 °C, 5 óra^bPreparatív termelés^cRegenerált E4^d0,5 g E4/5 mmol sav^eA terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (Kieselgel, acetone eluens)

A reakcióelegy feldolgozása egyszerű volt, az oldószer bepárlása után a maradékot acetonnal meghígítva szűrtük ki a katalizátort, majd a szűrletet bepároltuk. A katalizátort acetonban kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig, majd 120 °C-on, 4 órán át szárítottuk. A regenerált katalizátor újra felhasználható volt aktivitásának jelentős csökkenése nélkül (5. táblázat, **6a**). Meg kell jegyezni, hogy ennél a reakciónál éppúgy, mint a később tárgyalt esetekben is a katalizátor/szubsztrátum arány nagy, ennél a reakciónál például 0,8 g/5 mmol. Ez jelentősen meghaladja a „katalitikus mennyiség” fogalmát. Mivel azonban a katalizátorok a legtöbbször egyszerűen teljes egészében kinyerhetők és legtöbbször különösebb kezelés nélkül újrafelhasználhatók voltak aktivitásuk jelentős csökkenése nélkül, a nagyobb mennyiség használatának nincs különösebb hátránya még gazdaságossági szempontból sem.

2.2.1.2 2-Arilimidazolin-származékok szintézise

Előzmények

Megvizsgáltuk a reakció kiterjesztheségét más származékok előállítására. Aminoalkohol helyett etán-1,2-diamint használva 2-arilimidazolin-származékok keletkezhetnek, amelyek farmakológiai szempontból jelentős vegyületek [32]. Ennek megfelelően az előállításukra az irodalomban számos módszer található. Ezek főként az etán-1,2-diamin, illetve sói [33] kondenzációs reakcióján alapulnak. A kondenzációt leírták benzonitrillel ZnCl_2 és NH_4Cl [34], vagy P_2S_5 jelenlétében [35] etil-benzoáttal [36], illetve benzoessavval trifenilfoszfán és trietilamin jelenlétében [37]. A módszerek hátránya a környezetre ártalmas reagensek használata, amelyek a feldolgozás során is problémákat okozhatnak. Mindezek alapján egy új, egyszerű eljárás kidolgozása a 2-arilimidazolinok szintézisére környezetvédelmi szempontból is fontos célkitűzés lehetett.

Eredmények

Benzoessav és etán-1,2-diamin reakciójában, a 2-ariloxazolinok előállításánál használt reakciókörülmények (E4, xilol, 130 °C, 5 óra) között a várt 2-fenil-imidazolin 73 %-os

preparatív termeléssel keletkezett. Vizsgáltuk a különböző reakcióparaméterek hatását a termelésre. A reakciót xilol helyett forró toluolban végezve a termelés gyakorlatilag nem változott (71 %). A reakcióidő csökkentése már kimutatható termelésesökkenést eredményezett (3 óra, 66 %). Az E4 mennyiségét 0,5 g/5 mmól benzoesavra csökkentve a termelés is csökkent (65 %) (6. táblázat).

6. táblázat: Etán-1,2-diamin reakciója benzoesavval^a

4a	7			8a
Katalizátor mennyiség (g)	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)	Termelés ^b (%)
0,8	xilol	130	5	73
0,8	toluol	110	5	71
0,8	xilol	130	3	66
0,5	xilol	130	5	65

^a5 mmol sav, 5 mmol etán-1,2-diamin
^bizolált termelés

Ezen eredmények alapján a reakciót elvégeztük különböző szubsztituált benzoesavakkal is. Az eredményeket a 7. táblázat mutatja. Minden esetben megfelelő termeléssel keletkeztek a szubsztituált 2-fenil-imidazolinok. A reakciók során nem tapasztaltuk melléktermék képződését. Jelentős szubsztituenshatás nem volt megfigyelhető, és szterikus hatást sem lehetett megállapítani (ld. 7. táblázat, **8c** és **8d**).

A reakcióelegyből kiszűrt katalizátor regenerálás után többször újra felhasználható volt aktivitásának jelentős csökkenése nélkül (7. táblázat, **8a**).

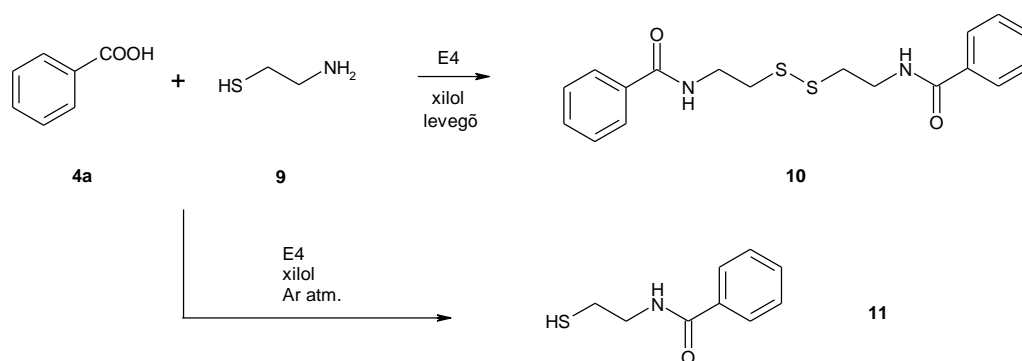
7. táblázat: Etiléndiamin reakciója aromás karbonsavakkal^a

4	7	8
4	8	Termelés ^b (%)
	a	73 (69 ^c , 70 ^d)
	b	43
	c	71
	d	73
	e	65
	f	73
	g	59
	h	62

^a5 mmól karbonsav, 5 mmól etiléndiamin, 0,8 g E4, xilol, 130 °C, 5 óra^bPreparatív termelés^cRegenerált E4^dMásodszor regenerált E4

2.2.1.3 A ciszteamin reakciója

Vizsgáltuk az analóg tiazolinszármazékok előállítását. Benzoésav és ciszteamin reakciójában azonban xilolban, 130 °C-on 15 óra reakcióidő alatt sem keletkezett a várt 2-fenil-tiazolin. Ehelyett levegő atmoszférában ciszteamin-bisz-amidot (10. ábra, **10**) kaptunk, míg argon atmoszférában **11** ciszteamin-amid volt izolálható a reakcióelegyből. A reakciók során az E4 szerkezete károsodott.

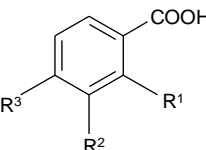
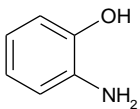
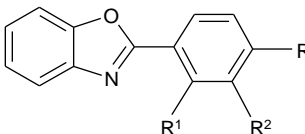
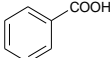
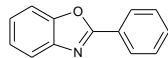
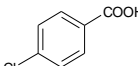
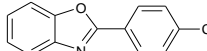
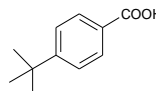
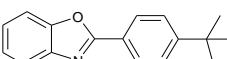
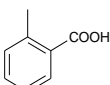
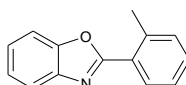
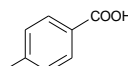
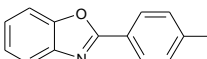
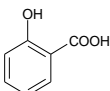
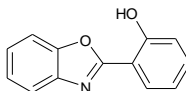


10. ábra: Benzoészav és ciszteamin reakciója

2.2.1.4 Kondenzált heterociklusok előállítása

Vizsgáltuk, hogy hasonló reakciókörülmények között megvalósítható-e kondenzált heterociklusok szintézise is. Az oxazolinszármazékokra kidolgozott eljárással, a szubsztituált benzoészavakat 2-amino-etanol helyett **12** *orto*-amino-fenollal reagáltatva a megfelelő 2-arylbenzoxazol-származékok (**13**) egy kivétellel jó termeléssel keletkeztek (8. táblázat). Szalicilsav esetén termék egyáltalán nem keletkezett, a reakció nem ment végbe.

8. táblázat: *orto*-Amino-fenol reakciója aromás karbonsavakkal^a

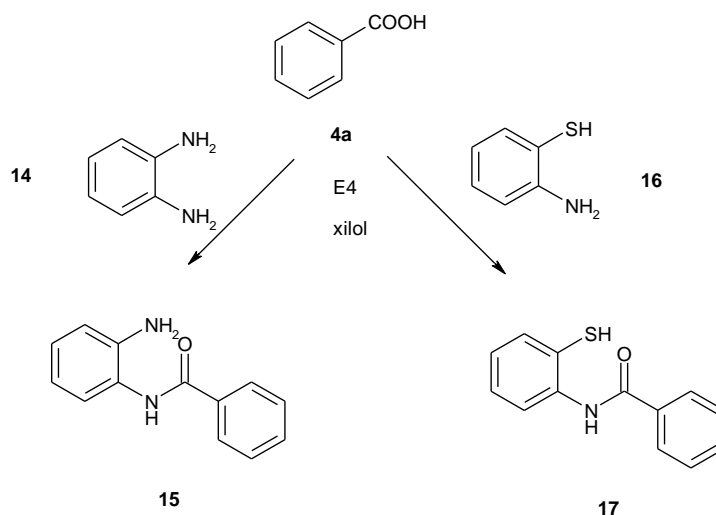
	+		$\xrightarrow[\text{xilol}]{\text{E4}}$	
4		12		13
4	13	Termelés^b (%)		
	a 	73		
	b 	64		
	c 	89		
	d 	77		
	e 	75		
	f 	- ^c		

^a5 mmól karbonsav, 5 mmól *o*-amino-fenol, 0,8 g E4, xilol, 130 °C, 5 óra

^bPreparatív termelés

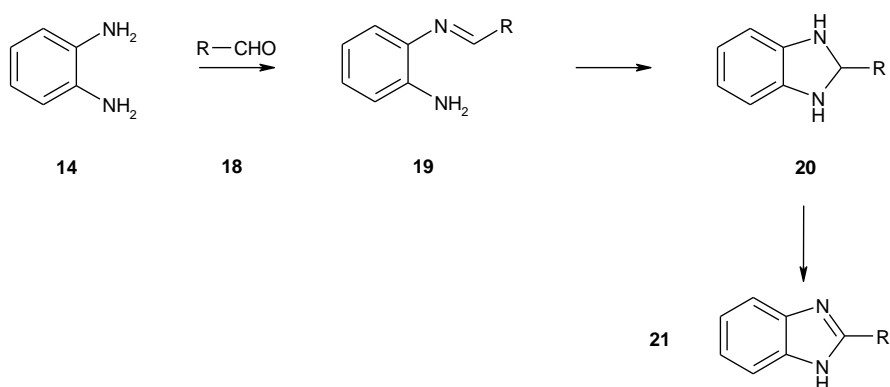
^cNem történt reakció

Benzoésav és benzol-1,2-diamin (OFDA, **14**), illetve *o*-amino-tiofenol (**16**) reakciójában nem kaptuk meg a várt heterociklust, csak a köztitermék monoamidok (**15** és **17**) keletkeztek (11. ábra). Az OFDA esetén a keletkező savamid kicsapódott a reakcióelegyből, a gyűrűzárás elmaradása tehát oldhatósági problémákkal magyarázható, míg az *o*-amino-tiofenol, a ciszteaminhoz hasonlóan, tönkretette a zeolit szerkezetét.



11. ábra: Benzoésav reakciója benzol-1,2-diaminnal, illetve 2-amino-tiofenollal

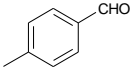
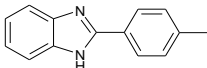
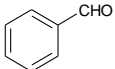
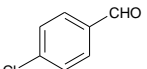
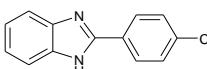
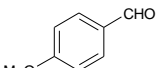
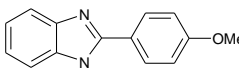
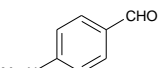
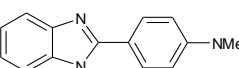
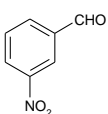
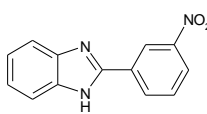
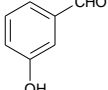
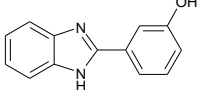
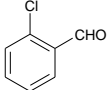
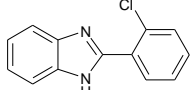
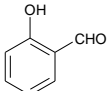
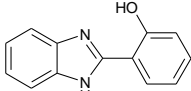

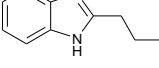

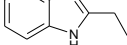
Korábban leírták, hogy aldehidek benzol-1,2-diaminnal kondenzációs reakcióban benzimidazolok keletkezése közben reagálnak. A kondenzáció három lépésben játszódik le [38]. Először az aminból és az aldehidből létrejön a megfelelő Schiff-bázis (12. ábra), majd gyűrűzárással a telített 2-szubsztituált benzimidazolin (**20**), amelyből levegőn spontán oxidációval keletkezik a **21** benzimidazol.



12. ábra: A benzol-1,2-diamin és aldehidek reakciójára leírt mechanizmus [38]

Miután benzoésavval a benzol-1,2-diaminnal nem kaptunk gyűrűzárt terméket, megvizsgáltuk, hogy benzoésav helyett aldehideket alkalmazva végbemegy-e gyűrűzárás. 4-Metilbenzaldehyd és OFDA reakciójában E4 jelenlétében, xilolban, 130 °C-on, 14 óra alatt 54 %-os preparatív termeléssel keletkezett a 2-(4-metilfenil)-benzimidazol (**21a**, 9. táblázat).

9. táblázat: A benzol-1,2-diamin reakciója aromás és alifás aldehidekkel^a

$\text{R}-\text{CHO} + \text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2 \xrightarrow[\text{xilol}]{\text{E4}} \text{Benzimidazol-2-yl-R}$			
18	14	21	
18	Reakcióidő (óra)	21	Termelés ^b (%)
	10	a	 54 (86)
	10		78
	8		77 (95)
	4	b	51
	2		33
	8		73 ^c
	8	c	 80 (91) 77 ^c
	8	d	 80 (89) 80 ^c
	8	e	 76
	8	f	 73 (87)
	8	g	 81
	8	h	 73
	8	i	 70
	8	j	 66 ^d
	8	k	 62 ^e

^a5 mmól aldehid, 5 mmól OFDA, 0,8 g E4, xilol, 130 °C^bPreparatív termelés; a zárójelben megadott értékek az ¹H NMR spektrum alapján számított konverziót mutatják^cRegenerált E4^dReakcióhőmérséklet 70 °C^eReakcióhőmérséklet 50 °C

Az OFDA különböző aromás és alifás aldehidekkel végrehajtott reakciójában a benzimidazolak általában jó termeléssel keletkeztek. Az optimális reakcióidő 8 óra volt, csökkentése esetén a termelés jelentősen csökkent (9. táblázat, **21b**).

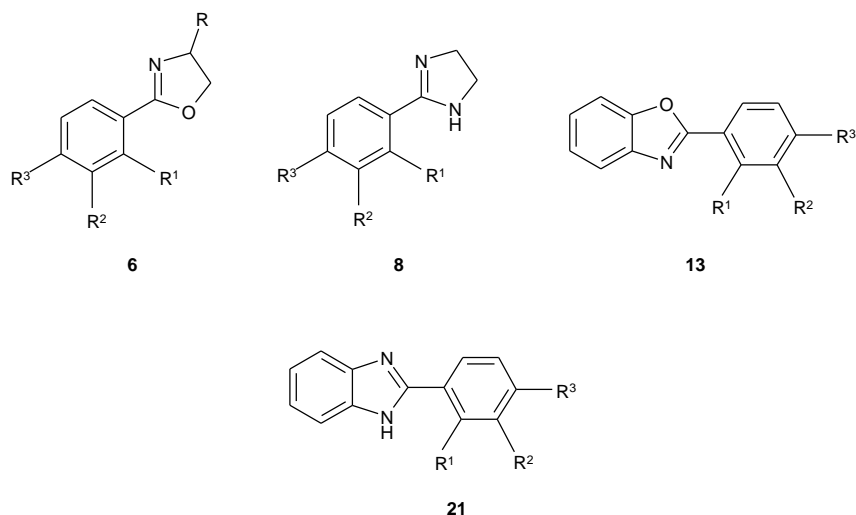
Az általunk vizsgált reakciókban a reakcióelegyekből a megfelelő benzimidazolinok (**20**) még akkor sem voltak kimutathatók, amikor a reakciót argon atmoszférában végeztük. Ebből arra lehet következtetni, hogy az Ersorb zeolitok képesek az intermediert oxidálni. Hasonló oxidációképességet leírtak már egyes zeolitokra [39].

A reakció során az elegy, illetve elsősorban a benzol-1,2-diamin erősen kátrányosodott, ami nehezítette a feldolgozást. A tisztítás során jelentősebb anyagvesztést tapasztaltunk, ez a néhány esetben tapasztalható gyengébb preparatív termelés oka (9. táblázat, **21a, b, c, f**).

A reakcióelegyből kiszűrt katalizátor aktivitásának jelentős csökkenése nélkül regenerálható volt (9. táblázat, **21b, c, d**), bár a reakció során tapasztalható kátrányosodás miatt az egyszerű acetonos mosás helyett két órás etanolos forralásra volt szükség. A második használatnál ez nem okozott mérhető aktivitáscsökkenést, a katalizátor kimerítését viszont nem vizsgáltuk.

2.2.1.5 Összefoglalás

A mikropórusos, gyengén savas karakterű zeolit, az Ersorb-4 (E4) segítségével jó termeléssel állítottuk elő aromás karbonsavakból és aminoetanol-származékokból **6** 2-ariloxazolinokat, valamint etán-1,2-diaminnal **8** 2-arilimidazolinokat. Aromás karbonsavak és 2-amino-fenol reakciójában a megfelelő **13** 2-arilbenzoxazolonkat nyertük szintén jó termeléssel. Alifás karbonsavakkal a várt gyűrűzárási reakció nem ment végbe, a savak károsították a zeolit szerkezetét.



13. ábra: Az Ersorb-4 segítségével előállított öttagú heterociklust tartalmazó vegyületek

A reakciók egy lépésben, a klasszikus savkatalizált eljárásoknál egyszerűbben játszódtak le, és nem keletkeztek a környezetet károsító melléktermékek. A katalizátor különösebb regenerálás nélkül újrafelhasználható volt aktivitásának jelentős csökkenése nélkül.

E reakciók megvalósításával az elsők között alkalmaztunk sikeresen mikropórusos zeolitot szerves kémiai reakcióban katalizátorként, megcáfolván azt, a szakirodalomban ekkortájt

elterjedt vélekedést, miszerint a mikropórusos zeolitok pórusméretük miatt nem jó katalizátorok.

A kéntartalmú analógok előállítására a katalizátor nem volt alkalmas, ciszteamin, illetve 2-amino-tiofenol jelenlétében az E4 szerkezete roncsolódott, a várt termékek nem keletkeztek.

Aromás és alifás aldehidek benzol-1,2-diaminnal szintén jó termeléssel szolgáltatták **21** benzimidazolonkat. A reakcióban a klasszikus katalizátorok jelenlétében végrehajtott reakcióknál leírt benzimidazolin intermediereket nem lehetett kimutatni, az alkalmazott reakciókörülmények között, még inert atmoszférában is spontán továbboxidálódtak az imidazolszármazékokká.

2.2.2 1,5-Benzodiazepinek előállítása^{D4}

Előzmények

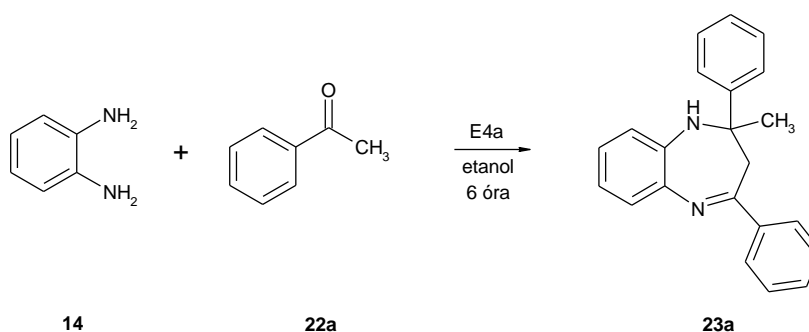
A benzol-1,2-diamin aromás és alifás ketonokkal 1,5-benzodiazepin-származékok keletkezése közben reagál. A benzodiazepinek számos tagja görcsoldó, fájdalomcsillapító, altató, nyugtató, antidepresszáns [40], illetve gyulladáscsökkentő [41] hatású. Az 1,5-benzodiazepinek ezen kívül értékes szintonok összetett gyűrűs rendszerek, pl. triazolo-, oxadiazolo-, oxazino- és furano-benzodiazepinek szintézisében [42]. Egyes benzodiazepin-származékokat műszálak színezésére használnak [43].

Jelentőségük ellenére az 1,5-benzodiazepinek előállítására viszonylag kevés módszer található az irodalomban. Ezek a benzol-1,2-diamin kondenzációs reakcióján alapulnak α,β -telítetlen karbonilvegyületekkel [44], β -haloketonokkal vagy ketonokkal [45]. A reakciókban általában savas karakterű reagenseket használnak, pl. $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ [46], polifoszforsav [47], SiO_2 [47], MgO/POCl_3 [48], Yb(OTf)_3 [49], Sc(OTf)_3 [50], de leírták a NaBH_4 alkalmazását is [51]. Újabban kidolgoztak eljárást ionos oldószerben is [52,53].

Ezeknek a reakcióknak a hátránya a hosszú reakcióidő, az erélyes reakciókörülmények, drága reagenseket kell használni, a termelés gyakran alacsony, melléktermékek keletkeznek, és a katalizátor sokszor nem regenerálható vagy használható fel újra. E hátrányok kiküszöbölésére érdemesnek tűnt megvizsgálni az 1,5-benzodiazepinek szintézisét az Ersorb zeolitok jelenlétében.

Eredmények

Az optimális reakciókörülményeket a benzol-1,2-diamin és acetofenon (**27a**) reakciójában határoztuk meg (10. táblázat). Az Ersorb-4 (E4) jelenlétében a várt benzodiazepin közepes termeléssel keletkezett, a savasabb karakterű E4a jelenlétében, etanolban, 80 °C-on viszont már 4 óra alatt kiváló termeléssel (97 %) kaptuk a várt terméket. A magasabb hőmérséklet xilol oldószerrel nem adott jobb eredményt. A katalizátor/szubsztrát arányt vizsgálva úgy találtuk, hogy 2 mmól OFDA esetén 0,8 g katalizátor adta a legjobb eredményt.

10. táblázat: Az optimális reakciókörülmények meghatározása^a

Katalizátor	Katalizátor mennyisége (g)	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b (%)
E4a	0,8	etanol	80	6	97
E4	0,8	etanol	80	6	52
—	—	etanol	80	6	0
E4a	0,8	xilol	130	6	94
E4a	0,8	etanol	80	4	93
E4a	0,5	etanol	80	4	95
E4a	0,5	etanol	80	2	61

^a 2 mmól OFDA / 4,2 mmól acetofenon^b Preparatív termelés

A kidolgozott reakciókörülmények között megvizsgáltuk a benzol-1,2-diamin reakcióját aromás ketonokkal. Valamennyi esetben jó termeléssel kaptuk a megfelelő 2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin-származékokat (11. táblázat). Különösebb szubsztituenshatás nem volt megfigyelhető, de az aromás *orto*-szubsztituált származékok szignifikánsan kisebb termelést adtak (ld. 11. táblázat **d** és **g**, illetve **c** és **e**).

Alifás ketonokkal szintén jó termeléssel nyertük **23i**, **j**, **k** származékokat (12. táblázat). Aceton esetén a reakciót acetonfeleslegben, 60 °C-on játszottuk le.


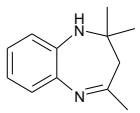

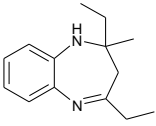
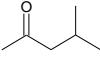
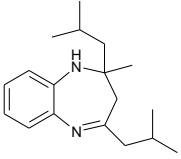
A reakcióelegy feldolgozása az előzőekhez hasonlóan nagyon egyszerű volt, a katalizátort kiszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A kiszűrt katalizátor regenerálás nélkül is többször újrafelhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül (11. táblázat, **23a**).

11. táblázat: A benzol-1,2-diamin reakciója aromás ketonokkal E4a jelenlétében^a

14	22	23
22	23	Termelés ^b (%)
	a	95 96 ^c 95 ^d 93 ^e
	b	91
	c	87
	d	89
22	23	Termelés ^b (%)
	e	79
	f	86
	g	77
	h	84

^a2 mmól OFDA, 4,2 mmól keton, 0,5 g E4a^bPreparatív termelés^cMásodszor használt E4a^dHarmadszor használt E4a^eNegyedszer használt E4a

12. táblázat: A benzol-1,2-diamin reakciója alifás ketonokkal E4a jelenlétében^a

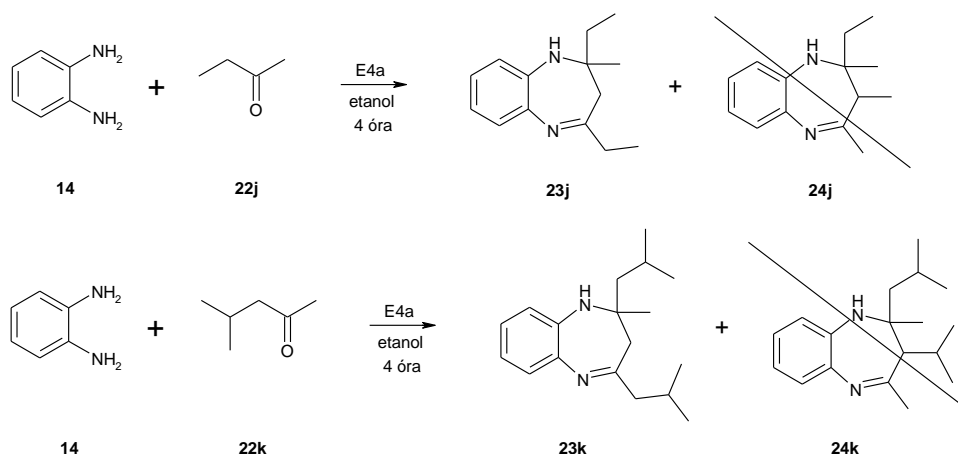
22	23	Termelés ^b (%)
	i 	98 ^c
	j 	87
	k 	82

^a2 mmól OFDA, 4,2 mmól keton, 0,5 g E4a, etanol, 80 °C, 4 óra

^bPreparatív termelés

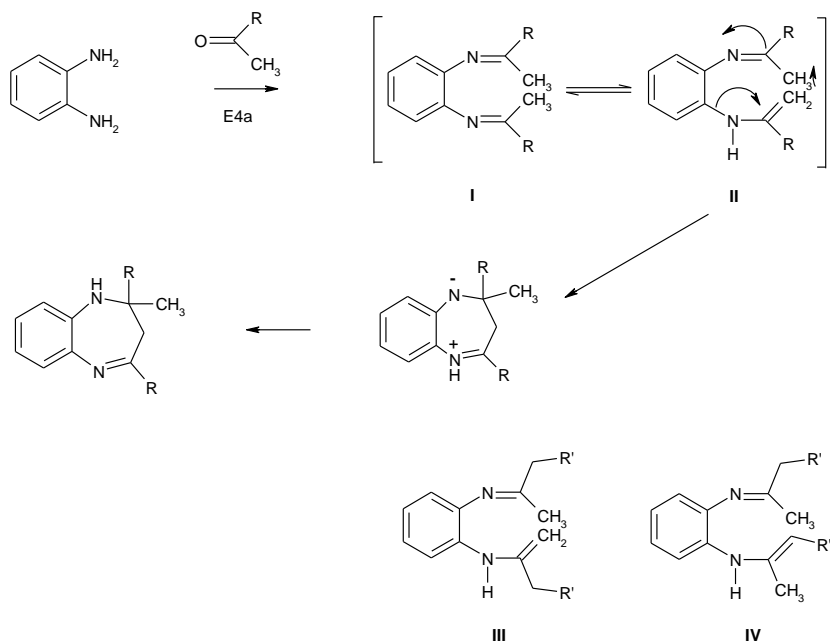
^cAcetonfeleslegben, 60 °C-on

Nem szimmetrikus alifás ketonok esetén két szerkezeti izomer termék keletkezhet. Vizsgáltuk, hogy etil-metil-ke-ton (**22j**) és izobutil-metil-ke-ton (**22k**) esetén E4a jelenlétében a két termék milyen arányban keletkezik. Megállapítottuk, hogy a **23j** és **23k** 3-szubsztituált származék (14. ábra) egyik esetben sem volt kimutatható a reakcióelegyben. Az irodalomban közölt eljárásokban általában mindkét izomer keletkezését leírták, gyakran azonos mennyiségben. Ezek elválasztása nem egyszerű. Az általunk kidolgozott eljárás viszont jó lehetőséget kínál a 2-diszubsztituált 1,5-benzodiazepinek szelektív, a 3-szubsztituált származéktól mentes előállítására.

**14. ábra:** A gyűrűzárási reakció regioszelektivitása

Az 1,5-benzodiazepinek előállításának lehetséges mechanizmusa egy intramolekuláris diimin-enamin gyűrűzárás, ahogy ezt Jung és munkatársai leírták SiO₂ vagy polifoszforsav katalizátorok használata esetén [47]. Az első lépésben a benzol-1,2-diamin amincsoportjai reagálnak a keton karbonilcsoportjával a köztitermék **I** diimint (15. ábra) adva, amelyből 1,3-

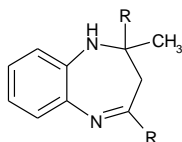
hidrogénvándorlással az izomer enamin (**II**) jön létre. Ez az enamin gyűrűzárással stabilizálódik, és így kialakul az 1,5-benzodiazepin héttagú gyűrűje. Az E4a által katalizált reakció a katalizátor felületén megy végbe. Elképzelhető, hogy a nem szimmetrikus ketonok esetén tapasztalható regioszelektivitás annak köszönhető, hogy az iminből keletkező kétféle enamin (**III** és **IV**) másképpen lép kölcsönhatásba a felülettel, ezért keletkezik csak az egyik, a sztérikusan kevésbé zsúfolt termék.



15. ábra: A gyűrűzárási reakció mechanizmusa

Összefoglalás

A közepes sűrűségű, mikropórusos Ersorb-4a zeolit alkalmas katalizátor a benzol-1,2-diamin és ketonok között lejátszódó, 1,5-benzodiazepin-származékokat eredményező gyűrűzárási reakcióban. A katalizátor ez esetben is többször újrafelhasználható volt aktivitásának jelentős csökkenése nélkül.



16. ábra: Az előállított 1,5-benzodiazepin-származékok

Nem szimmetrikus alifás ketonok esetén a reakció regioszelektívnek bizonyult, 3-szubsztituált termék nem keletkezett.

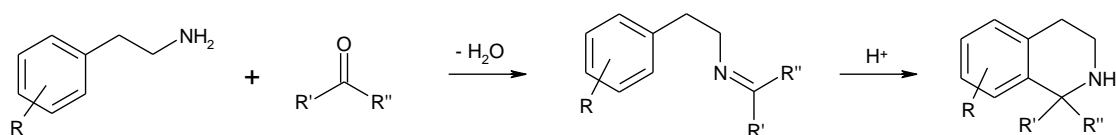
2.2.3 A Pictet-Spengler-^{D5} és az oxa-Pictet-Spengler-reakció^{D6}

2.2.3.1 A Pictet-Spengler-reakció

Előzmények

A természetben található alkaloidok jelentős része – pl. tetrahydroizokinolinok, tetrahydro- β -karbolinok – farmakológiai aktivitást mutató vegyület, így az előállításuk, illetve származékaik szintézise fontos a gyógyszeripar számára.

A tetrahydroizokinolin-származékok előállításának egyik fontos módszere a Pictet-Spengler-reakció [54]. Ez egy karbonilvegyület és egy 2-fenil-etán-1-amin-származék savkatalizált kondenzációs reakciója (17. ábra). A reakció első lépése egy imin, a Schiff-bázis keletkezése, amelyből intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval alakul ki az izokinolin.



17. ábra: A Pictet-Spengler-reakció

A kondenzációt a klasszikus eljárásokban két lépésben hajtják végre, első lépésben vízkiesztillálás közben keletkezik a Schiff-bázis, amelyet kinyernek a reakcióelegyből, majd ehhez adják hozzá a savkatalizátort általában protikus oldószerben, és így megy végbe a gyűrűzárás. A leggyakrabban használt katalizátor az ecetsav vagy a trifluorecetsav [55-57]. A módszer hátránya a hosszú reakcióidő (24-50 óra), és az alkalmazott katalizátorok káros hatása a környezetre. A reakciót sokszor és sok szempontból tanulmányozták, így leírták pl. aprotikus oldószerek [58] vagy szilárd hordozós reagensek [59] használatát, vizsgálták a termékek sztereokémiáját [60,61], de a reakció alapelvein nem változtattak.

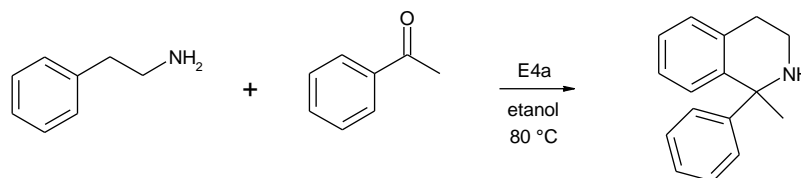
Eredmények

Miután az E4 és E4a adszorbenseket jó eredménnyel használtuk különböző heterociklusos vegyületek szintézisében, érdemesnek tűnt megvizsgálni alkalmazhatóságukat a Pictet-Spengler-reakcióban is. A 2-fenil-etán-1-amin és acetofenon reakciójában, Ersorb-4a (E4a) jelenlétében, etanolban forralva az elegyet jó termeléssel, egy lépésben sikerült a várt **26a** 1-fenil-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint előállítani. A reakcióidő jelentős hatással volt a termelésre, a legjobb termelést 40 óra alatt értük el. Ez jelentősen rövidebb, mint az ecetsav, illetve trifluorecetsav katalizátor esetén szükséges 48 óra [54-57]. A kevésbé savas E4 adszorbenst használva 40 óra reakcióidő alatt a konverzió csak 33% volt. Az E4 tehát nem volt elég savas ahhoz, hogy a gyűrűzárást katalizálja. Az erősen savas KP10 montmorillonit katalizátor alkalmazásakor a reakcióban nem keletkezett a várt termék, a kiindulási amin és keton volt csak kimutatható a reakcióelegyből. Ennek magyarázata az lehet, hogy bár a KP10

jóval savasabb, mint az E4a, a reakció első lépésében, a Schiff-bázis képzésnél nem képes megkötni a keletkező vizet, így a reakcióelegyben maradó víz gátolja az imin képződését, illetve csökkenti a katalizátor aktivitását.

A katalizátor többször újrafelhasználható volt aktivitása jelentős csökkentése nélkül.

13. táblázat: A 2-fenil-etán-1-amin reakciója acetofenonnal^a



25a	22a	26a
Reakcióidő (óra)	Katalizátor	Termelés ^b (%)
10	E4a	50
20	E4a	75
40	E4a	87 (83 ^c , 86 ^d)
40	E4	33 ^e
40	KP10	— ^f

^a 5 mmol 2-fenil-etán-1-amin, 5 mmol acetofenon, 0,8 g E4a

^b ¹H NMR alapján

^c Másodszor használt E4a

^d Harmadszor használt E4a

Ennek alapján a reakciót elvégeztük különböző β-fenil-etilamin-származékokkal, valamint aromás és alifás ketonokkal is. A várt termékek jó termeléssel keletkeztek. Mellékterméket vagy intermediert a reakcióelegy vékonyréteggromatográfiás vizsgálata nem mutatott ki.

A 2-(3,4-dimetoxifenil)-etán-1-aminnal és a szubsztituátlan 2-fenil-etán-1-aminnal kapott eredmények nem különböztek egymástól. A szubsztituált acetofenonok esetében sem jelentős sztérikus hatás, sem pedig elektronikus hatás nem volt megfigyelhető (14. táblázat).

Az alifás metil-etil-keton esetén a termelés valamivel kisebb volt, mint az acetofenonoknál.

14. táblázat: 2-Fenil-etán-1-amin-származékok reakciója ketonokkal^a

25	22	26	Termelés ^b (%)
		a	87
		b	85
		c	89
		d	81
		e	84
		f	91
		g	87
		h	77
		i	65

^a 5 mmol 2-fenil-etán-1-amin, 5 mmol keton, 0,8 g E4a^b ¹H NMR alapján

Aldehidek esetén szintén nőtt a konverzió a reakcióidő növelésével, és 20 óra alatt érte el a maximumot (15. táblázat). Ez szintén kevesebb, mint az irodalomban általában leírt reakcióidő [54-57]. Alifás aldehid esetén a konverzió alacsonyabb volt.

15. táblázat: 2-Fenil-etán-1-amin-származékok reakciója aldehidekkel^a

25	18	26	Termelés ^b (%)
		j	100 (82 ^c) (97 ^d)
		k	94
		l	98
		m	93
		n	95
		o	89
		p	81
		q	70

^a5 mmol 2-fenil-etán-1-amin, 5 mmol aldehid, 0,8 g E4a

^b¹H NMR alapján

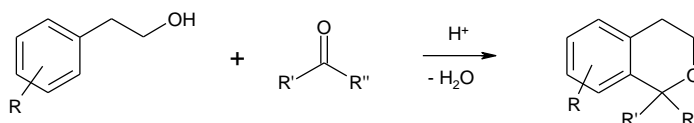
^c2 h reakcióidő után

^dMásodszor használt E4a

2.2.3.2 Az oxa-Pictet-Spengler-reakció

Előzmények

Az oxa-Pictet-Spengler-reakció egy 2-feniletanol-származék és egy aldehid vagy keton savkatalizált reakciója, amelyben izokrománszármazékok (3,4-dihidro-1*H*-benzo[c]piránok) keletkeznek (18. ábra) [62]. A Wunsch és Zott által először 1992-ben leírt reakcióban magas hőmérsékleten cink-kloridot és sósavgázt, 2-3 ekvivalens *p*-toluolszulfonsavat, illetve különböző Lewis-savakat (TiCl₄, AlCl₃, SnCl₄) használtak katalizátorként. A módszer hátránya a hosszú, 24-66 óra reakcióidő, valamint a környezetre ártalmas, nem regenerálható katalizátorok alkalmazása.

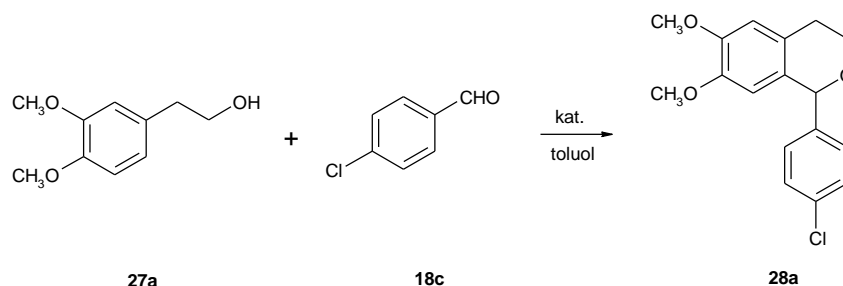


18. ábra: az oxa-Pictet-Spengler reakció

Később leírták a reakciót katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsavval, metanolban, 4 °C-on [63], olajsav katalizátorral metanolban 21 °C-on, vagy vízmegkötők (molekulaszita, vízmentes nátrium-szulfát) jelenlétében *p*-toluolszulfonsav katalizátorral [64]. Ezeknek a módszereknek a hátránya a hosszú reakcióidő (24 óra aldehidek, 48 óra ketonok esetén, de az olajsavval katalizált reakció esetén egy hétre volt szükség), és a termelés nagyon változó volt (30-100 %). Dioxánban, sósavgáz katalizátorral a reakcióidő egy órára csökkent [65]. A felsorolt módszerek azonban csak akkor adtak jó eredményt, ha a 2-feniletanol aromás gyűrűjén aktiváló szubsztituens volt [64]. A szubsztituátlan 2-feniletanol kondenzációja karbonilvegyületekkel jóval erélyesebb körülményeket igényel, illetve gyakran nem is játszódik le.

Eredmények

Megvizsgáltuk az Ersorb termékek alkalmazhatóságát az oxa-Pictet-Spengler-reakcióban is. A 2-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (**27a**) és 4-klór-benzaldehid (**18c**) reakciójában toluolban, 110 °C-on, E4a jelenlétében magas preparatív termeléssel keletkezett a **28a** 6,7-dimetoxi-1-(4-klórifenil)-izokromán (19. ábra). Ezzel a modellreakcióval végeztük el az optimális reakciókörülmények meghatározását. A legjobb eredményt a toluol forrpointján, 0,5 g E4a/2 mmol feniletanol aránynál kapuk.



19. ábra: Modellreakció az oxa-Pictet-Spengler-reakció vizsgálatához

Az E4 adszorbens jelenlétében nem történt reakció. Nem kaptunk terméket az erősen savas KSF/0 montmorillonit jelenlétében sem. Valószínűleg ebben az esetben is igaz az a megállapítás, hogy a katalizátor savassága önmagában nem elég a reakció végbemeneteléhez, szükség van a vízmegkötő képességre is. A reakciót elvégeztük KSF/0 és 4Å molekulaszita elegyében is, de terméket nem kaptunk, a reakcióelegyből a kiindulási anyagokat nyertük vissza. Az E4a jó aktivitása azzal magyarázható, hogy a savas helyek és a vízmegkötésre alkalmas pórusok egymás közelében találhatók, így a kilépő víz azonnal meg tud kötődni a katalizátor pórusaiban.

Az optimális reakciókörülményekkel elvégeztük a reakciót különböző 2-feniletanol-származékokkal és aromás, illetve alifás aldehidekkel és ketonokkal.

Az optimális reakcióidő 2-(3,4-dimetoxifenil)-etanol, valamint aldehidek reakciójában 15 óra volt (16. táblázat). Ez jelentősen rövidebb, mint a *p*-toluolszulfonsav, illetve ZnCl₂ és sósav katalizátorok alkalmazása esetén leírt reakcióidők [62-64].

A 2-feniletanol reakcióiban a szükséges reakcióidő jelentősen hosszabb volt, aldehidekkel 40 óra. Ennek oka az aktiváló metoxicsoportok hiánya. A megfelelő konverzió eléréséhez a reakcióidő növelésén kívül nem volt szükség erélyesebb körülményekre (17. táblázat).

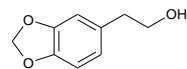
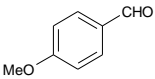
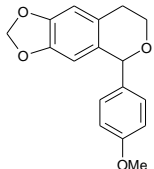
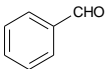
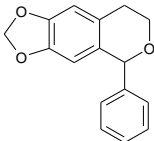
Ketonokkal a szükséges reakcióidő még hosszabb volt, szubsztituált feniletanolok esetén 35 óra, szubsztituátlanok esetén pedig 48 óra (18. táblázat). Ám ezek is rövidebbek az irodalomban a klasszikus katalizátorokra leírtaknál.

A reakció alifás aldehidekkel és ketonokkal is végbement, a megfelelő izokrománszármazékok jó termeléssel keletkeztek. Alifás aldehidek esetén az optimális reakcióidő 20 óra volt. Hosszabb reakcióidőre azoknál az aldehideknél volt szükség, amelyek alacsonyabb forráspontja miatt alacsonyabb hőmérsékleten kellett a reakciót végrehajtani (18. táblázat, **28g,h**).

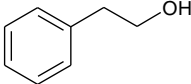
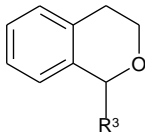
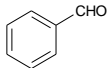
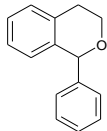
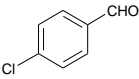
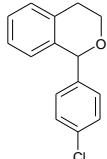
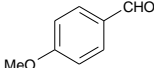
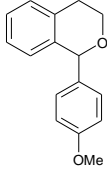
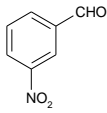
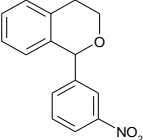
16. táblázat: 2-Feniletanol-származékok reakciója aldehidekkel^a

27	R³	Reakcióidő (óra)	28	Termelés^b (%)
		15	a	97 (95 ^c , 95 ^d)
		15	b	92
		15	c	83 (83) ^c
		15	d	89
		15	e	85
		15	f	77
		20	g	70 ^e
		20	h	79 ^f

16. táblázat, folytatás

		15	i		91
		15	j		86

^a2 mmól 2-feniletanol, 2 mmól aldehid, 0,5 g E4a, toluol, 110 °C^bPreparatív termelés^cMásodszor használt E4a^dHarmadszor használt E4a^eReakcióhőmérséklet 50 °C^fReakcióhőmérséklet 70 °C17. táblázat: 2-Feniletanol reakciója aldehidekkel^a

	+	R ³ -CHO	$\xrightarrow[\text{toluol, 40 óra}]{\text{E4a}}$	
27c		18		28
	18	28	Termelés (%) ^b	
		k		81
		l		88
		m		90
		n		84

^a2 mmól 2-feniletanol, 2 mmól aldehid / keton, 0,5 g E4a, toluol, 110 °C^bPreparatív termelés

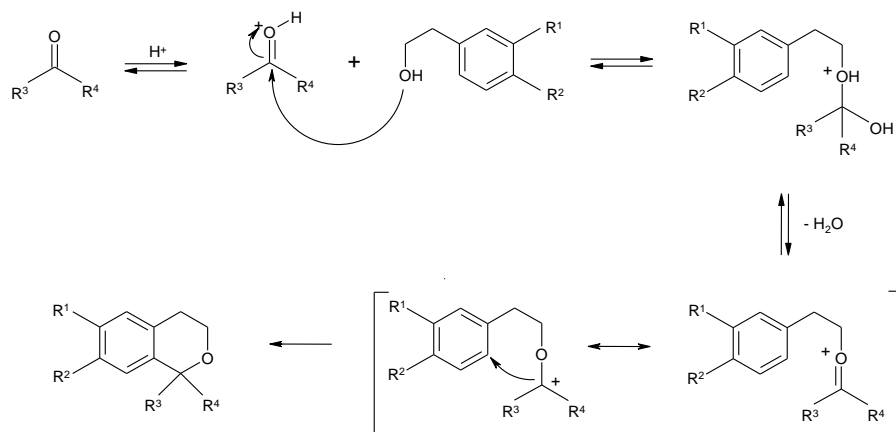
18. táblázat: 2-Feniletanol-származékok reakciója ketonokkal^a

27	22	28	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b	
		o		35	83 (80 ^c)
		p		35	87
		q		35	90
		r		35	91
		s		35	77
		t		35	75
		u		35	64 ^d
		v		48	77
		w		48	82

^a2 mmól 2-feniletanol, 2 mmól aldehid / keton, 0,5 g E4a, toluol, 110 °C^bPreparatív termelés^cMásodszor használt E4a^dReakcióhőmérséklet 80 °C

A termékeket egyszerűen ki lehetett nyerni a reakcióelegyből a katalizátor kiszűrésével és a szűrlet bepárlásával. A kiszűrt katalizátort többször újra fel lehetett használni aktivitásának számottevő csökkenése nélkül (**28a, c, o**).

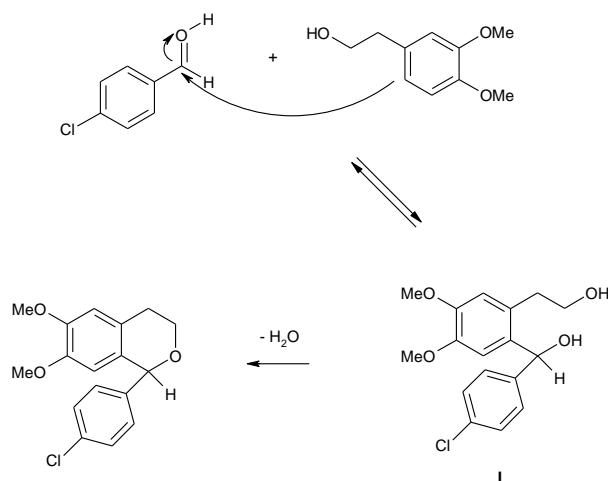
Az irodalomban leírtak szerint a reakció három lépésben játszódik le [63]. Az első lépésben a karbonilvegyület savkatalizátor hatására az alkohollal hemiacetált képez, ez vizet veszít, és egy reaktív intermedier keletkezik, amelyből intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval alakul ki az izokromán (20. ábra).



20. ábra: Az oxa-Pictet-Spengler-reakció leírt mechanizmusa [63]

Vizsgáltuk a reakció mechanizmusát E4a jelenlétében, 2-(3,4-dimetoxifenil)-etanol és 4-klór-benzaldehid reakciójában. A reakciót 8 óra reakcióidő után leállítottuk. Az elegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata két termék jelenlétét mutatta. Az egyik a végtermék **28a** 6,7-dimetoxi-1-(4-klórifenil)-izokromán volt. A két anyagot oszlopkromatográfiával választottuk el egymástól. Az ismeretlen anyag ^1H NMR spektrumában 6,2 ppm-nél egy szingulet jelent meg. Ez megfelel a kiindulási anyagokból képezhető difenilmetanol-származék (21. ábra, **I**) CH-csoportja jelének [66]. A kinyert anyagot tovább reagáltatva toluolban, 110 °C-on, E4a jelenlétében a megfelelő **28a** izokrománszármazékot nyertük.

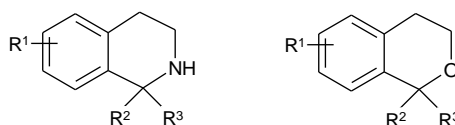
A vizsgálatok alapján új, kétlépéses mechanizmust feltételezünk a zeolit-katalizált oxa-Pictet-Spengler-reakcióra. A reakció első lépése egy aromás elektrofil szubsztitúció, majd a keletkező difenilmetanol intermedier (**I**) vízvesztéssel alakul izokrománná.



21. ábra: A reakció feltételezett mechanizmusa E4a jelenlétében

2.2.3.3 Összefoglalás

A közepes sűrűségű, mikropórusos Ersorb-4a zeolit katalizátor segítségével jó termeléssel állítottunk elő 2-aryl-ethyl-aminokból és aromás, illetve alifás aldehidekből és ketonokból 1-szubsztituált tetrahydroizokinolin-származékokat a Pictet-Spengler reakcióban, valamint 2-feniletanolokból és aromás, illetve alifás aldehidekből és ketonokból 1-szubsztituált izokromán-származékokat az oxa-Pictet-Spengler-reakcióban. A reakciók az irodalomban a klasszikus savas katalizátorokra leírtakhoz képest egy lépésben, rövidebb reakcióidő alatt adták a célvegyületeket. A katalizátor többször újrafelhasználható volt aktivitásának jelentős csökkenése nélkül.



22. ábra: Az előállított tetrahydroizokinolin-, illetve izokrománszármazékok

Megállapítottuk, hogy a heterogén katalizátor jelenlétében az izokrománszármazékok más mechanizmussal keletkeznek, mint a klasszikus savkatalizátorokkal.

2.2.4 Dihidrokinolin-származékok szintézise^{D7}

Előzmények

A dihidrokinolinok és származékaik fontos vegyületek a szerves- és gyógyszerkémiaiában. Számos természetes anyag is tartalmazza a dihidrokinolin szerkezeti egységet [66-70]. A 2,2,4-triszubsztituált dihidrokinolinok között találhatók antibakteriális [71], antidiabetikus [72], valamint gyulladásgátló [73] hatású vegyületek, lipid peroxidáz inhibitorok [74], HMG-CoA reduktáz inhibitorok [75], progeszteron agonisták [76] és antagonisták [77].

Az irodalomban számos eljárást írtak le szintézisükre [78-82], ezeknek azonban számos hátránya van, hosszú a reakcióidő, érélyes reakciókörülményekre van szükség, vagy éppen nagy mennyiségű kátrányos melléktermék keletkezik. Az egyik lehetséges szintézisút aromás aminok savkatalizált reakciója glicerinnel (Skraup-szintézis [83]), β -diketonokkal (Combes-szintézis [84]), α,β -telítetlen karbonilvegyületekkel (Döbner-Miller-reakció [85]), vagy ketonokkal [86]. Az újabb módszerek közül említésre kívánczik az aromás aminok reakciója ketonokkal Sc(OTf)₃ katalizátor jelenlétében, mikrohullámú besugárzás mellett, egy módosított Skraup-reakcióban [87].

Eredmények

Az Ersorb termékek katalizátorként történő alkalmazhatóságának tanulmányozása során vizsgáltuk az anilin reakcióját ketonokkal. Az optimális reakciókörülmények meghatározásához acetofenont használtunk keton komponensként. Az Ersorb-4 nem bizonyult

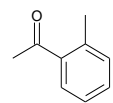
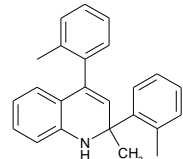
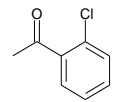
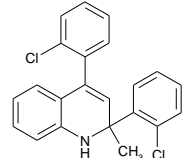
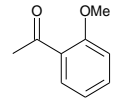
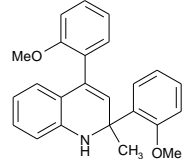
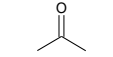
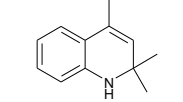
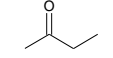
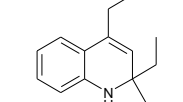
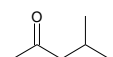
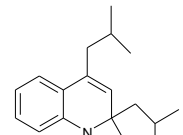
megfelelő katalizátornak, termék egyáltalán nem keletkezett. E4a jelenlétében viszont, forró toluolban sikerült a várt **30a** dihidrokinolint előállítani. A jó termelés eléréséhez 5 ekvivalens ketont kellett a reakcióelegyhez adni. A szükséges katalizátormennyiség 0,5 g / 2 mmol anilin volt.

Ezeket a reakciókörülményeket használva elvégeztük a reakciót különböző aromás ketonokkal. Az eredményeket a 19. táblázat tartalmazza. A várt dihidrokinolin-származékok valamennyi esetben jó termeléssel keletkeztek. Jelentős szubsztituenshatást nem figyeltünk meg (ld. **30b**, **g**). Alifás ketonok esetén a reakció hőmérsékletét az adott keton határozta meg. Aceton esetén az oldószer is az aceton feleslege volt.

19. táblázat: Anilin reakciója ketonokkal^a

29	22	30
22	30	Termelés ^b (%)
	a	92 (90, 90, 89) ^c
	b	88
	c	94
	d	87 (87, 83) ^d
	e	83

19. táblázat, folytatás

	f		79
	g		84
	h		76
	i^e		96 (95, 95, 94) ^c
	j^f		90
	k^f		87

^a2 mmól anilin, 10 mmól keton, 0,5 g E4a, toluol^bA termék ¹H NMR spektruma alapján^cMásodszor, harmadszor és negyedszer használt E4a^dMásodszor és harmadszor használt E4a^eReakcióhőmérséklet 60 °C, oldószer: acetone^fReakcióhőmérséklet 80 °C

A katalizátort a reakció végén egyszerű szűréssel el lehetett választani a reakcióelegytől. A kiszűrt katalizátor acetonos mosás, majd szárítás után többször újrafelhasználható volt a termelés jelentős csökkenése nélkül (ld. **30a**).

Összehasonlítás céljából megvizsgáltuk az anilin és az acetone reakcióját K10 montmorillonit jelenlétében. A várt termék nem keletkezett.

Összefoglalás

Az anilin aromás és alifás ketonokkal, az E4a zeolit jelenlétében, forró toluolban, illetve az alifás aldehid forráspontján jó termeléssel szolgáltatta a megfelelő 1,2-dihidrokinolin-származékokat. A katalizátor egyszerű kiszűrés, acetonos mosás és szárítás után többször újrafelhasználható volt aktivitásának csökkenése nélkül.

2.2.5 A Bischler-Napieralski-reakció^{D8}

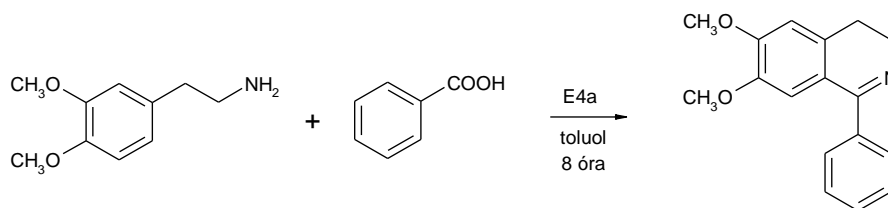
Előzmények

Az izokinolinvázis vegyületek előállításának egy hatékony módszere a Bischler-Napieralski-reakció [88,89], vagyis β -feniletilamidok, -karbamátok vagy -izocianátok gyűrűzárása 3,4-dihidroizokinolinokká dehidratálószerrel, pl. POCl_3 [90,91], SnCl_4 [92], $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [93], polifoszforsav [94], $\text{POCl}_3/\text{SnCl}_4$ [95], vagy $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ [96] jelenlétében. E módszerek legnagyobb hátránya a veszélyes, környezetkárosító reagensok használata, amelyekből gyakran több ekvivalensnyi is szükséges, és nem használhatók fel újra. A reakciót gyakran mérgező, illetve magas forráspontú halogénezett oldószerekben (pl. 1,2-diklóretán, 1,1,2,2-tetraklóretán, klórbenzol, stb.) hajtják végre. A reakcióidő általában hosszú, a termelés ezzel szemben gyakran viszonylag alacsony. A reakcióelegyek feldolgozása, a termék kinyerése nem egyszerű, a dehidratálószerrel elválasztása nehézkes, és nagy mennyiségű szennyvizet, illetve más hulladékot eredményez. A kiindulási amidok, karbamátok vagy izocianátok előállítása is gyakran veszélyes, illetve a környezetre ártalmas reagenssel (szervetlen savkloridok, klórhangyasav-észterek, illetve foszgén és származékai) történik. Nem véletlen tehát, hogy számos új eljárást dolgoztak ki, pl. használtak ionos oldószereket [97], mikrohullámú reaktort [98] vagy próbálkoztak szilárd fázisú szintézissel [99], de ezekben az eljárásokban sem sikerült kiváltani az erősen savas reagenset, így egy új, a környezetet kevésbé károsító módszer gyakorlati jelentősége vitathatatlan.

Eredmények

Az Ersorb adszorbensekkel elért korábbi eredmények alapján megvizsgáltuk, hogy ezek a zeolitok alkalmasak-e a Bischler-Napieralski gyűrűzárás kiváltására egy lépésben, az intermedier savamid izolálása nélkül. A modellreakcióban 2-(3,4-dimetoxifenil)-etán-1-amint és benzoésavat reagáltattunk E4a jelenlétében, toluolban, 110 °C-on. A várt **31a** 6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroizokinolin 92 %-os preparatív termeléssel keletkezett.

Meglepő módon a gyengén savas E4, illetve az erősen savas KP10 montmorillonit is gyakorlatilag ugyanezt az eredményt adta. Az E4 kiemelkedő aktivitása jó vízmegkötő képességével magyarázható. Az eredmények alapján a további kísérletek az E4 adszorbenssel végeztük. Két óra reakcióidő után a reakcióelegy vékonyrétegekromatográfiás elemzése szerint az elegyben még csak az intermedier savamid volt. Ez arra utal, hogy a reakció a klasszikus mechanizmus szerint játszódik le, karbonsav ammóniumsó, majd savamid keletkezik, és ez zár gyűrűt. Hat óra reakcióidő esetén a várt izokinolin kiváló termeléssel keletkezett. A szükséges katalizátormennyiség 0,1 g/mmól karbonsav volt, ennél kevesebb katalizátor használata esetén a konverzió nem érte el a 100 %-ot.

20. táblázat: Az optimális reakciókörülmények meghatározása^a

25b	4a	31a	
Katalizátor	Katalizátor mennyisége (g)	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b (%)
E4a	1	8	92
E4	1	8	91
KP10	0.5	8	94
E4	1	6	94
E4	1	4	69
E4	1	2	— ^c
E4	0.5	6	93
E4	0.3	6	71

^a5 mmól amin, 5 mmól benzoésav, toluol, 110 °C^bPreparatív termelés^cA megfelelő savamid keletkezett

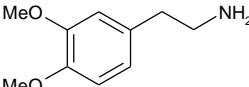
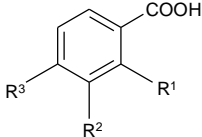
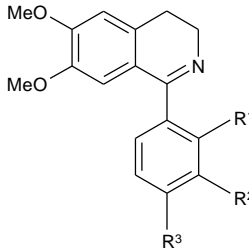
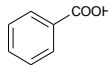
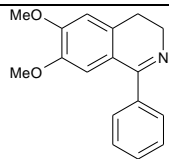
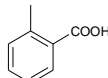
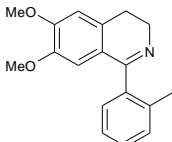
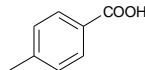
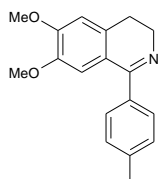
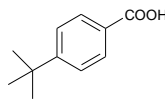
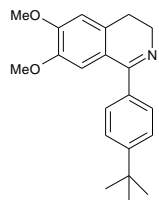
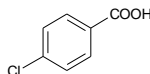
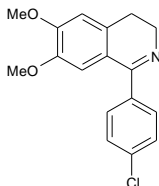
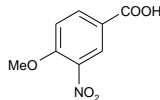
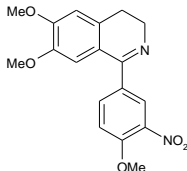
A legjobbnak talált körülményekkel elvégeztük a reakciót különböző aminokkal és szubsztituált benzoésavakkal (21. táblázat).

A reakciók során a karbonsavak esetében nem tapasztaltunk jelentős szubsztituenshatást, a megfelelő **31** dihidroizokinolinok minden esetben jó termeléssel keletkeztek. A savamid intermediert nem lehetett a reakcióelegyből kimutatni.

A reakcióelegy feldolgozása ez esetben is az Ersorb adszorbensek reakcióinál megszokott egyszerű módon történt. A katalizátor kiszűrése után a szűrletet bepároltuk. A kiszűrt katalizátor regenerálás nélkül is többször újra felhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül (21. táblázat, **31a, d, e**).

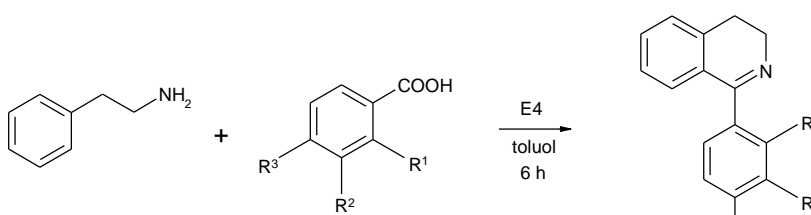

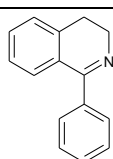

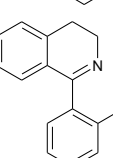
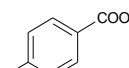
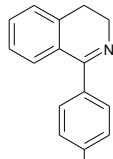
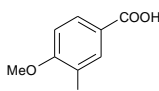
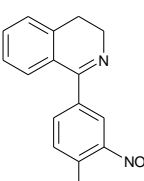
A **25a** 2-fenil-etán-1-amin esetén a reakcióidőt 8 órára kellett növelni (22. táblázat), vagyis az aromás gyűrűn levő aktiváló csoportok hiánya lassítja a reakciót. A katalizátor második, illetve harmadik felhasználásakor is megőrizte az aktivitását (**31g**).

21. táblázat: A 2-(3,4-dimetoxifenil)-etán-1-amin reakciója aromás karbonsavakkal^a

	+		$\xrightarrow[\text{6 h}]{\text{E4, toluol}}$	
25b		4		31
4		31	Termelés^b (%)	
	a		93 (94 ^c , 91 ^d)	
	b		86	
	c		88	
	d		90 (88 ^c)	
	e		91 (91 ^c)	
	f		76	

^a5 mmól amin, 5 mmól benzoésav, 0,5 g E4, toluol, 110 °C^bPreparatív termelés^cMásodszor használt E4^dHarmadszor használt E4

22. táblázat: A 2-fenil-etán-1-amin reakciója aromás karbonsavakkal^a

				
25a	4		31	
4	Reakcióidő (h)	31	Termelés ^b (%)	
	6		61	
	8	g	95 (98 ^c , 95 ^d)	
	8	h	80	
	8	i	92	
	8	j	86	

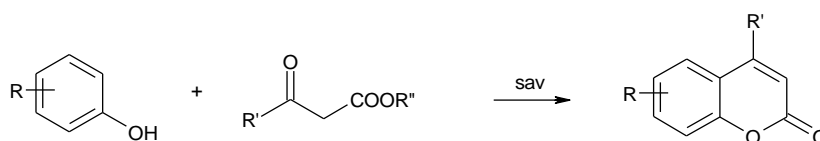
^a5 mmól amin, 5 mmól benzoészav, 0,5 g E4, toluol, 110 °C^bPreparatív termelés^cMásodszor használt E4^dHarmadszor használt E4

Összefoglalás

A 3,4-dihidroizokinolin-származékok előállítására alkalmas módszert dolgoztunk ki, amelyben 2-fenil-etán-1-aminokat karbonsavakkal reagáltattunk Ersorb-4 jelenlétében. A klasszikus módszerektől eltérően a termékek egy lépésben keletkeztek. A 2-(3,4-dimetoxifenil)-etán-1-amin esetén a szükséges reakcióidő 6 óra volt, míg 2-fenil-etán-1-amin esetén 8 óra kellett a jó termelés eléréséhez. Az eljárás egyszerű, környezetkímélő, a katalizátor többször újrafelhasználható volt aktivitása csökkenése nélkül.

2.2.6 Kumarinszármazékok előállítása^{D9}

A különböző kumarinok szintén fontos vegyületek a szintetikus szerves- és gyógyszerkémiaiában. Széles körben használják származékaikat élelmiszerek, illatszerek, kozmetikumok, gyógyszerhatóanyagok adalékanyagként [100], növényvédőszer, fluoreszcens anyagok szintézisében [101], valamint a színezékiparban [102]. Előállításukra többféle módszert írtak le, alkalmazták a Pechmann-reakciót [103], a Perkin-reakciót [104], a Knövenagel-reakciót [105,106], a Reformatszkij-reakciót [107], valamint a Wittig-reakciót [108,109].



23. ábra: A Pechmann-reakció általános sémája

Az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer a Pechmann-reakció (22. ábra), amely fenolok kondenzációja β -ketoészterekkel savas kondenzálószer jelenlétében. Kondenzálószerként leírták többek között kénsav [103], alumínium-klorid [110], foszforpentoxid [111,112], illetve trifluorecetsav [113] használatát. Ezeket azonban nagy feleslegben kell használni, pl. kénsav esetén 10-12 ekvivalens [114], trifluorecetsav esetén 3-4 ekvivalens [113] szükséges, és ezek a reagensek nem nyerhetők vissza, illetve használhatók fel újra. A reakcióelegy feldolgozásakor keletkező szennyvizek komoly környezetterhelést jelentenek, ártalmatlanításuk költséges. Nem véletlen tehát, hogy egy egyszerű, olcsó, a környezetre kevésbé ártalmas, és adott esetben visszanyerhető, újra felhasználható katalizátort használó eljárás kifejlesztése ipari szempontból is hasznos lehet. Ennek megfelelően kidolgoztak több, a környezetre kevésbé káros, biztonságosabb eljárást, néhány példa ezek közül: katalizátorként leírták InCl_3 [115], $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [116], illetve ZrCl_4 [117] használatát, alkalmaztak oldószerként ionos folyadékot [118], valamint végrehajtották a reakciókat mikrohullámú besugárzással is [119,120].

Vizsgáltuk az Ersorb zeolitok alkalmazhatóságát a Pechmann-reakcióban. Megállapítottuk, hogy fenol és acetecetészter, E4a jelenlétében, forró toluolban, 3 órás reakcióban jó termeléssel adta a várt 4-metilkumarint. A szükséges katalizátormennyiség 0,5 g / 2 mmol fenol volt. Hosszabb reakcióidő nem növelte a termelést. A kevésbé savas E4 nem mutatott aktivitást a reakcióban. A kidolgozott optimális reakciókörülmények között reagáltattuk az acetecetésztert különböző fenolokkal és naftolokkal.

Fenolok esetén jelentős szubsztituenshatás nem volt megfigyelhető, a várt kumarinszármazékok minden esetben jó termeléssel keletkeztek. A katalizátor ebben az esetben is többször újrafelhasználható volt jelentős aktivitáscsökkenés nélkül (23. táblázat, **34a, c, d**).


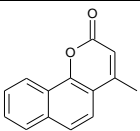
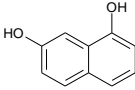
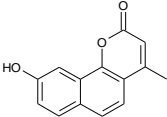
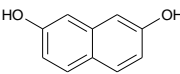
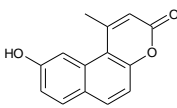
23. táblázat: Acetecetészter és fenolok reakciója^a

32	33	34
32	34	Termelés^b (%)
	a	76 (76 ^c , 73 ^d)
	b	97
	c	97 (94 ^c)
	d	89 (89 ^c , 85 ^d)
	e	91
	f	87
	g	91
	h	88
	i	98

^a2 mmól fenol, 2 mmól acetecetészter, 0,5 g E4a, toluol, 110 °C, 3 óra.^bPreparatív termelés.^cMásodszor használt E4.^dHarmadszor használt E4.

Naftolok esetében a kívánt termékeket szintén jó termeléssel nyertük (24. táblázat).

24. táblázat: Acetecetészter és naftolok reakciója^a

Naftol	34	Termék	Termelés ^b (%)
	j		85
	k		82
	l		74

^a2 mmól naftol, 2 mmól acetecetészter, 0,5 g E4a, toluol, 110 °C, 3 óra^bPreparatív termelés

Összefoglalás

Acetecetészter és fenolok, illetve naftolok az E4a zeolit jelenlétében, forró toluolban jó termeléssel szolgáltatták a megfelelő kumarin-, illetve benzokumarin-származékokat. A katalizátor egyszerű kiszűrés, acetonos mosás és szárítás után többször újrafelhasználható volt aktivitásának csökkenése nélkül.

2.2.7 Többkomponensű reakció vizsgálata^{D10}

Az utóbbi években a többkomponensű reakciók vizsgálata a szerves kémiai kutatások egyre jelentősebb irányzatává vált. Ennek oka az, hogy ezekkel a reakciókkal egyszerűen, egy lépésben lehet előállítani gyógyszeripari vagy finomkémiai szempontból fontos vegyületeket, például funkcionális heterociklusokat.

Az egyik gyógyszeripari szempontból fontos heterociklus család az arilszubsztituált 3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-onok és származékaik, melyek többek között potenciális HIV-inhibitor alkaloidok alapegységei [121], egyes képviselőik antibakteriális hatásúak, gyulladáscsökkentők, tumor-, illetve vírusellenes hatással rendelkeznek [122]. Alkalmazzák őket kalciumcsatorna-blokkolóként, α_{1a} -antagonistaként és neuropeptid-antagonistaként is [123].

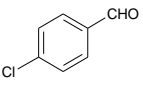
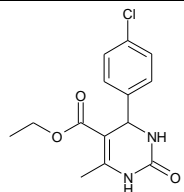
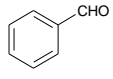
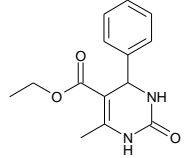
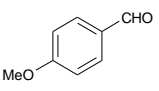
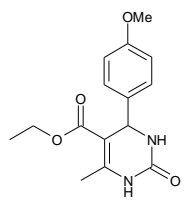
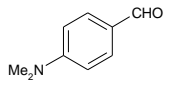
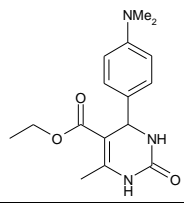
Előállításukra a legegyszerűbb módszer a Biginelli-reakció, amely egy aldehid, egy β -ketoészter és karbamid vagy tiokarbamid savkatalizált egyedényes kondenzációs reakciója [124]. Az eredeti eljárásban a reakciót katalitikus mennyiségű sósav jelenlétében, reflux hőmérsékleten, 18 óra reakcióidővel hajtották végre, hátránya volt a hosszú reakcióidő és az alacsony termelés. Később számos új eljárást dolgoztak ki a vegyületcsalád előállítására protonsavak, például tömény sósav [125], kénsav [126], illetve Lewis-savak, például $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [127], LaCl_3 [128], InCl_3 [129], $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ [130], BiCl_3 [131], LiClO_4 [132], FeCl_3

[133], ZrCl_4 [134], $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ [135] jelenlétében. Leírtak mikrohullámú reaktorban végzett szintézist is, ecetsav katalízissal [136]. A felsorolt katalizátorok többsége drága, toxikus, ártalmas a környezetre, és gyakran sztöchiometrikus mennyiségben szükséges. E hátrányok kiküszöbölésére kidolgoztak tisztább, a környezetet kevésbé terhelő módszereket is, pl. ioncserélő gyanták [137] vagy KSF montmorillonit [138] katalizátor alkalmazásával.

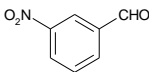
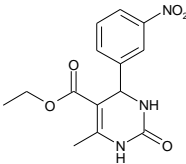
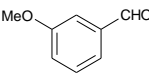
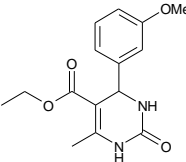
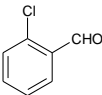
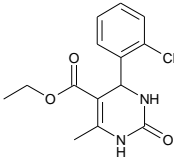
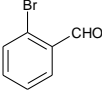
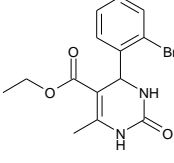
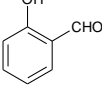
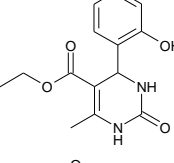

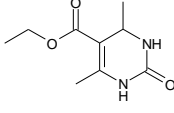

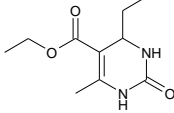

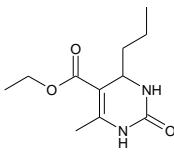

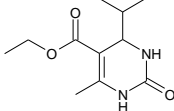
Megvizsgáltuk, hogy az Ersorb adszorbensek jelenlétében megvalósítható-e a Biginelli-reakció. A 4-klór-benzaldehyd, acetecetészter és karbamid reakciójával határoztuk meg az optimális reakciókörülményeket. E4a jelenlétében, etanolban forralva a megfelelő **36a** 5-etoxikarbonil-4-(4-klór-fenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on jó termeléssel keletkezett.

A reakciót elvégeztük különböző aromás és alifás aldehydekekkel, acetecetészterrel és karbamiddal (25. táblázat).

25. táblázat: Dihidropirimidinonok előállítása aromás aldehydekből és karbamidból E4a jelenlétében^a

$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{etanol}]{\text{E4a}} \text{Product}$			
18	33	35a	36
18	Hőmérséklet	36	Termelés ^b (%)
	80	a 	89 (88 ^f , 89 ^g)
	80		69 ^c , 70 ^d , 87 ^e
	80		52 ^h
	80	b 	93 (90 ^f)
	80	c 	91
	80	d 	89

25. táblázat, folytatás

	80	e		84
	80	f		79
	80	h		75
	80	i		74
	80	j		69
	szobahőm.	k		60
	50	l		63
	70	m		77
	60	n		81 (79f)

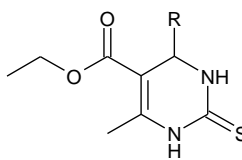
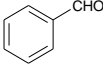
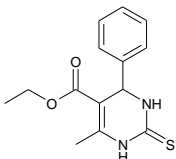
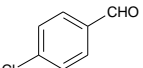
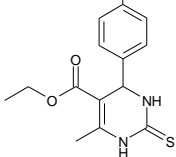
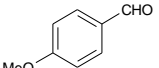
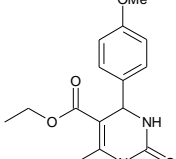
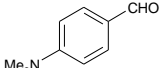
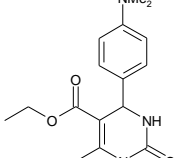
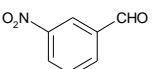
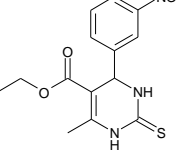
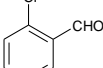
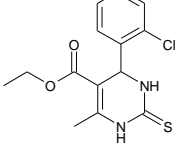
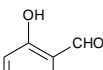
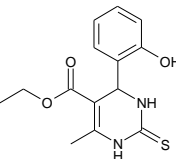
^a5 mmol aldehyd, 5 mmol acetecetészter, 6 mmol karbamid, 1 g E4a, etanol, 8 óra^bPreparatív termelés^cReakcióidő 5 óra^dReakcióidő 6 óra^eReakcióidő 10 óra^fMásodszor használt E4a^gHarmadszor használt E4a^hE4 jelenlétében

Nem volt jelentős különbség az alifás és aromás aldehidek reaktivitása között. Az alacsonyabb forráspontú alifás aldehidek esetén a reakcióhőmérsékletet az aldehidek forráspontja határozta meg, az alacsonyabb hőmérséklet azonban nem befolyásolta a


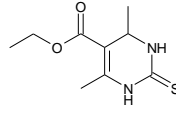

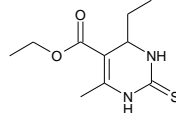
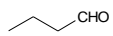
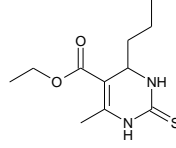

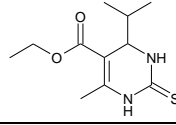
termelést. A katalizátor ezekben a reakciókban is könnyen regenerálható volt aktivitásának csökkenése nélkül.

A reakciót sikeresen valósítottuk meg tiokarbamiddal is. A termelések nem különböztek számottevően a karbamiddal kapott eredményektől (26. táblázat).

26. táblázat: Dihidropirimidin-tionok előállítása aromás aldehidekből és tiokarbamidból E4a jelenlétében^a

$\text{R-CHO} + \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et} + \text{H}_2\text{N-C(=S)-NH}_2 \xrightarrow[\text{etanol}]{\text{E4a}}$			
18	33	35b	37
18	Hőmérséklet	37	Termelés ^b (%)
	80	a	 81
	80	b	 83 (82 ^c)
	80	c	 83
	80	d	 84
	80	e	 76
	80	f	 68
	80	g	 66

26. táblázat, folytatás

	szobahőm.	h		57
	50	i		61
	70	j		77 (77 ^c)
	60	k		64

^a5 mmol aldehyd, 5 mmol acetecetészter, 6 mmol tiokarbamid, 1 g E4a, etanol, 8 óra^bPreparatív termelés^cMásodszor használt E4a

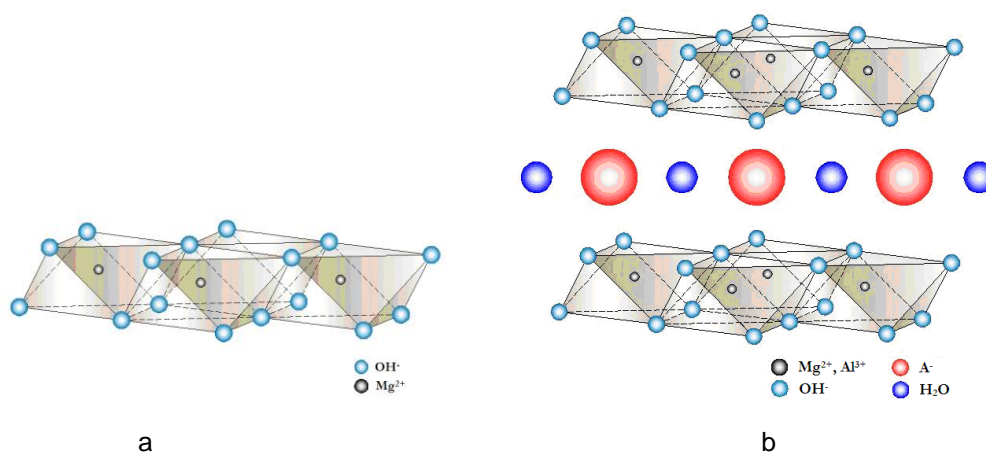
Összefoglalás

Az E4a zeolit segítségével jó termeléssel valósítottuk meg dihidropirimidinonok és dihidropirimidin-tionok előállítását acetecetészterből, aromás és alifás aldehydekből, valamint karbamidból, illetve tiokarbamidból, többkomponensű egyedényes reakcióban. Nem volt jelentős különbség az aromás, illetve alifás aldehydelek reaktivitása között, mint ahogy a karbamid és tiokarbamid reaktivitása között sem. A katalizátor egyszerű kiszűrés, acetonos mosás és szárítás után többször újrafelhasználható volt aktivitásának csökkenése nélkül.

3. Báziskatalizált reakciók hidrotalcitok jelenlétében

Az anionos agyagásványokat a legismertebb képviselőjük, a hidrotalcit után hidrotalcitoknak nevezik. Az 1842-ben felfedezett ásvány a magnézium és az alumínium hidroxikarbonátja. Szerkezetét először úgy képzelték el, hogy az egyik kation hidroxidos rétege beékelődik a másik kation hidroxidrétégebe, innen ered a vegyületcsalád másik elterjedt elnevezése, a réteges kettős hidroxidok [139]. Ezt a hipotézist csak sok évvel később cáfolta meg Allmann [140] és Taylor [141] a kristályokról készült röntgenfelvétel alapján. A diffraktogram kimutatta, hogy mindegyik kation egy rétegben helyezkedik el, a rétegek között pedig a töltéskompenzáló anionok, valamint vízmolekulák találhatók. A hidrotalcit (HT) típusú vegyületek katalitikus tulajdonságait először Miyata írta le 1971-ben [142]. Azóta számtalan hidrotalcit típusú vegyületet állítottak elő és vizsgáltak.

A hidrotalcitok pozitív töltésű síkokból épülnek fel, melyeket két- és háromértékű hidroxilezett fémkationok alkotnak. A rétegek brucit ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) szerkezetűek. A brucitrácsban a kétértékű kationt 6 hidroxidion veszi körül oktaéderes rácscellát képezve (24. ábra, a).



24. ábra: A brucit (a) és a Mg-Al hidrotalcit (b) szerkezete

A hidrotalcitokban a kétértékű kationokat részben háromértékű kationok helyettesítik (24. ábra, b). A háromértékű ionok a réteget pozitív töltésűvé teszik. A rétegeket interlamelláris terek választják el, ebben helyezkednek el a töltéskompenzáló anionok, valamint vízmolekulák [143]. Az oktaéderek egy végtelen síkba kapcsolódnak. A síkokat hidrogénhidak tartják össze.

A hidrotalcitok általános képlete a következő:



ahol:

M(II): kétértékű kation, pl. Mg^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} ,

M(III): háromértékű kation, pl. Al^{3+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Mn^{3+} , Ni^{3+} ,

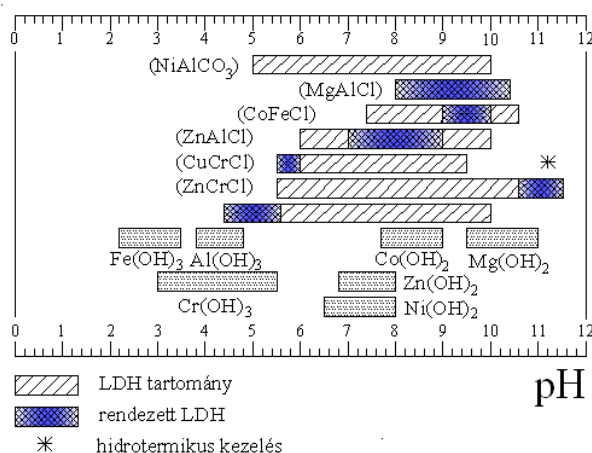
A: a kompenzáló anion,

x: 0,2-0,33.

Hidrotalcitok nem csupán két-, és háromértékű, hanem egy- és háromértékű, illetve két- és négyértékű kationok kombinálásával is létrehozhatók. A brucitszerkezet kialakulásához azonban alapvető fontosságú, hogy az alkotó kationok mérete csak kismértékben térjen el a magnéziumionétól, melynek ionsugara 0,65 Å. A megfelelő tartomány 0,50 - 0,74 Å, ezen kívül a brucitszerkezet torzul, illetve nem alakulhat ki. A töltéskompenzáló anionok igen sokfélék lehetnek, a hidrotalcit ásvány jobbra karbonátot tartalmaz, de a mesterséges hidrotalcitokban lehetnek halogenid, oxo-, polioxo-, komplex-, és szerves (például adipát, oxalát) anionok is. A kompenzáló anionok száma, mérete, orientációja határozza meg az interlamelláris tér vastagságát.

A hidrotalcitok előállítására három eljárás ismeretes.

Az egyik a só-bázis (más néven együttelecsapásos) módszer, melynek előnye, hogy a hidrotalcitban a fémkationok tetszőlegesen kombinálhatók. A kettő-, illetve háromértékű kationok hidroxidjainak lecsapása egyszerre megy végbe. A módszer egyik legfontosabb paramétere a folyamat pH-ja, a lecsapás legtöbbször állandó pH-n történik, a két fém sójának oldatát adagolják az adott pH-jú oldatba. A kívánt pH értéket a két fém határozza meg (24. ábra), a Mg-Al HT esetén például túl alacsony pH-n alumínium-hidroxid, túl magas értéknél pedig magnézium-hidroxid válhat ki a rendszerből [144].



25. ábra: A különböző hidrotalcitok szintéziséhez szükséges pH-tartomány [144]

A másik eljárás a só-oxid módszer, melyet először a Zn-Cr-Cl HT szerkezet előállítására publikáltak [145]. Ennek során a cink-oxid vizes szuszpenzióját reagáltatták króm(III)-klorid vizes oldatával több napon keresztül, szobahőmérsékleten.

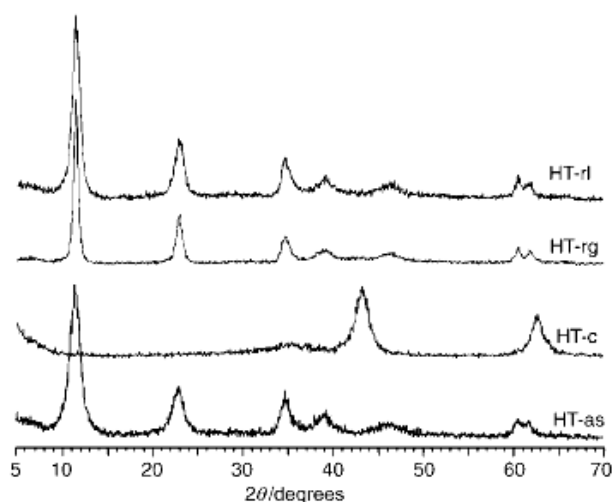
A harmadik eljárás a szol-gél módszer, amelyet Lopez fejlesztett ki olyan hidrotalcitok előállítására, melyben a Mg:Al arány 2 és 3 között van [146]. Kevés sósavat tartalmazó etanolban magnézium-etilátot oldott fel 80 °C-on. A vízmentes alumínium-butilátot tartalmazó második etanolos oldatot adagolta az elsőhöz úgy, hogy a pH-t vizes ammóniaoldat segítségével tartotta állandó értéken.

A hidrotalcitok szerkezete, ezzel összefüggésben katalitikus aktivitása és alkalmazási lehetőségei az anyag termikus kezelésével befolyásolható. A legelterjedtebben használt Mg:Al hidrotalcitok termikus viselkedését átfogóan vizsgálták [147]. Megállapították, hogy 200 °C alatt az interlamelláris térben található víz távozik (nem változik az anyag röntgendiffraktogramja). Ez a vízvesztés reverzibilis, az így kezelt HT enyhe dehidratáló ágensként használható. 200 °C fölött elkezdődik a karbonátokból származó széndioxid és a hidroxidokból származó víz eltávózása, ami 300-400 °C között a szerkezet fokozatos összeomlásával jár. 450 °C-ig a szén-dioxid és a hidroxidionok nagy része eltávozik. A brucitszerkezet megszűnik, és Mg-Al vegyes oxid keletkezik. A széndioxid elvesztése un „kráterizációt” okoz, ami jelentősen megnöveli a fajlagos felületet, de a részecskék morfológiája, alakja nem változik. A pórustérfogat megnő ($0,60 \rightarrow 1,05 \text{ cm}^3/\text{g}$). A kráterizáció során jelentős mennyiségű, a 20-40 Å mérettartományban levő mezopórus keletkezik.

A kalcinálással kapott anyag inert atmoszférában történő vizes kezelésével az eredeti szerkezet visszaállítható („memória-effektus”). A kezelés történhet vízgőzzel telített nitrogénárammal (gázfázisú rehidráció), vagy egyszerűen ioncserélt víz hozzáadásával (folyadékfázisú rehidráció) [148]. A hidrotalcitokat e tulajdonságuk miatt sokszor nevezik intelligens anyagoknak [148].

A rehidráció során a váz oxigénjei által alkotott Lewis-centrumok hidroxidionokká, vagyis Brønsted centrumokká alakulnak. A vizsgálatok alapján a rehidrált HT pK_b -értéke 11,4 és 12 között van, ezért báziserőssége a piperidinéhez hasonlítható [149].

A kalcinálás és rehidráció során bekövetkező szerkezeti változások jól szemléltethetők az anyagok röntgen pordiagramjának felvételével (26. ábra). A nem aktivált minta (HT-as) jellemző csúcsai a kalcinálás során eltűnnek (HT-c), és a magnézium-oxidra jellemző széles csúcsok jelennek meg. A gázfázisú (HT-rg) vagy folyadékfázisú (HT-rf) rehidráció során a csúcsok ismét megjelennek [150].



26. ábra: A hidrotalcit röntgen pordiagramjának változása a hőkezelés és a rehidráció hatására

A szerkezetükben levő nagyszámú (2-5 mmol/g) cserélhető anion, az elég nagy fajlagos felület (10-120 m²/g) [151], és a bázikus tulajdonság a hidrotalcitokat sokrétű felhasználásra teszi alkalmassá.

A bázikus kémhatás és a szerkezet többféle gyógyszeripari alkalmazás lehetőségét kínálja. A hidrotalcitok a sósav közömbösítésével csökkentik a gyomor savtartalmát. Előnyük a hagyományos antacidokkal szemben, hogy elhanyagolható mértékben mutatnak savtermelés növelő hatást (acid rebound effect) [152]. HT hatóanyagú gyógyszer például az Almax[®], a Bemolan[®], vagy a Talcid[®].

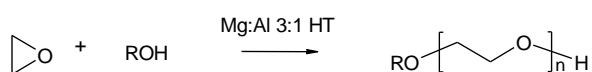
A speciális szerkezet okán vizsgálták a hidrotalcitok gyógyszerhordozóként történő felhasználhatóságát. Különböző sav típusú farmakonokat, például diclofenac [153], ibuprofen [154] „csomagoltak be” a hidrotalcit pozitív töltésű rétegei közé. A beépült molekula befolyásolja a HT bázicitását, illetve a rétegek közötti távolságot, ennek kapcsán módosíthatja a hatóanyag eljutását a különböző szervekbe [155], illetve a hatóanyag kioldódása szabályozhatóvá válhat [154]. A hidrotalcitokat ezen kívül használják tablettázási segédanyagként, a bélrendszerben foszfátok adszorbensként, de a kozmetikai iparban fogkrémekben, illetve dezodorokban is [156].

Az egyéb alkalmazások között meg kell említeni a hidrotalcitok felhasználását polimerek stabilizátoraként és égésgátló adalékanyagaként, továbbá speciális szennyvízkezelő technológiákban kloridionok megkötésére, illetve anioncserélőként [157].

A leggyakoribb alkalmazás azonban mégiscsak a katalizátorként történő felhasználás. Az elmúlt években a különböző hidrotalcitokkal végzett reakciókról számtalan közlemény és összefoglaló közlemény jelent meg. Néhány vizsgált reakciótípus a teljesség igénye nélkül [158]:

- Aldol kondenzációs reakciók
- Átészterezések
- Alkén-oxidok báziskatalizált polimerizációja
- Szénhidrogének reformálása vízzel
- Alkének izomerizációja
- Hidrogénezési reakciók Cu, Cr, Ni vagy Co atomot tartalmazó hidrotalcitokkal
- Gyökös oxidációk átmeneti fémek (pl. Co) ionjait tartalmazó hidrotalcitok jelenlétében
- Lúgos epoxilezés hidrogén-peroxiddal, fémionokkal (Mo, W, V) kezelt hidrotalcitok jelenlétében.

Az etilénoxid és alkoholok reakciójára Mg:Al 3:1 hidrotalcit jelenlétében ipari méretű eljárást is kidolgoztak (27. ábra) [9].

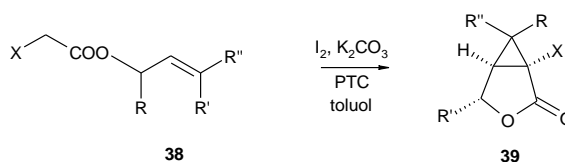


27. ábra: A Henkel eljárása alkil-polietilén-glikolok előállítására

3.1 Ciklopropánszármazékok szintézise^{D11}

Előzmények

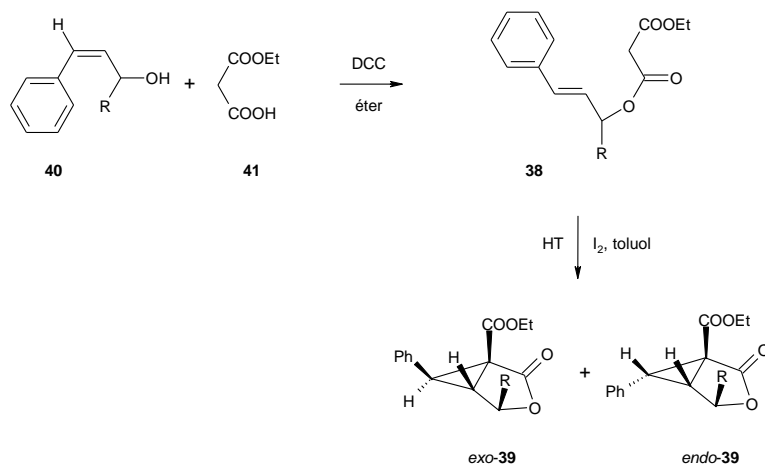
Korábbi kutatásaim során a BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéken kifejlesztettünk egy új szilárd-folyadék fázistranszfer katalitikus reakciót, melyben olefinekből és CH-savas vegyületekből szilárd kálium-karbonát bázis, jód, valamint kvaterner ammóniumsó, leggyakrabban trikapril-metil-ammónium-klorid jelenlétében ciklopropánkarbonsav-származékokat állítottunk elő jó termeléssel. Ha a szén-szén kettős kötés és a CH-savas egység ugyanabban a molekulában helyezkedik el, például egy malonsav-allilészter esetén, a reakció terméke biciklusos ciklopropánkarbonsav-lakton (28. ábra). A reakció sztereoszelektívnek bizonyult, a keletkező diasztereomerek aránya függött az R-R'' szubsztituensek szerkezetétől, valamint a reakció hőmérsékletétől. Megállapítottuk, hogy a malonészterből keletkező jódmalonészter SET-indukált gyökös folyamatban reagál tovább, és alakítja ki a laktongyűrűt, majd ebből további gyűrűzárással alakul ki a termék. A reakció bekerült az Annual reports in organic synthesis 1991 évi válogatásába [159].



28. ábra: Ciklopropánkarbonsav-származékok előállítása fázistranszfer katalitikus eljárással

Eredmények

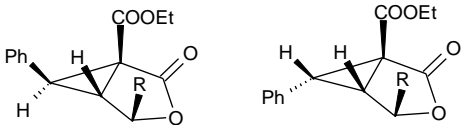
A kísérletek során vizsgáltuk különböző szerves és szervetlen bázisok, közöttük a nem aktivált magnézium-alumínium 3:1 hidrotalcit hatását a gyűrűzárási reakcióra. A reakció kiindulási anyagaként szubsztituált fahéjalkoholok malonsav-vegyesésztereit állítottuk elő (29. ábra). Az így nyert vegyesészterek segítségével a gyűrűzáras diasztereoszelektivitását is tudtuk vizsgálni. A gyűrűzárást 110 °C-on toluolban, elemi jód jelenlétében vizsgáltuk.



29. ábra: Malonsav-vegyesészterek gyűrűzárási reakciója

A hidrotalcitokkal kapcsolatban ekkortájt az volt az általános vélemény, hogy a nem aktivált hidrotalcitok bázicitása, és ezzel reaktivitása általában gyenge, és hogy aktivitásuk halogének jelenlétében erősen csökken. A gyűrűzárási reakciók azonban esetünkben mégis jó termeléssel mentek végbe, annak ellenére, hogy a hidrotalcit nemcsak a reakció kiváltásához szükséges bázisként, hanem savkötőként is szolgált. A HT-szerkezetre szükség volt a reakcióban; a magnézium-oxid, a bázikus alumínium-oxid, illetve a kettő fizikai keverékének jelenlétében termék nem keletkezett. A termékek izomerarányának vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy fázistranszfer katalizátor jelenlétében a reakcióban keletkezett diasztereomerek aránya megegyezett a kálium-karbonáttal végzett reakciókban kapottal. HT alkalmazásakor viszont a reakció fázistranszfer katalizátor nélkül is végbement, és a három vizsgált származék esetén az *exo*-izomer mennyisége 8-20%-kal magasabb volt, mint a kálium-karbonát jelenlétében végrehajtott reakcióban kapott termékek esetén (27. táblázat). A növekedés mértéke az R-csoport méretétől függött: a legnagyobb változást hidrogén esetében figyeltük meg, míg metil-, illetve fenilcsoport esetében a növekedés kisebb volt. Az *exo*-szelektivitás tehát fordított arányban állt a szubsztituensek méretével. Az *exo*-*endo*-izomerarányokat az ^1H NMR-spektrumokból határoztuk meg.

27. táblázat: Az *exo*:*endo*-izomerarány a különböző fahéjészterek gyűrűzárási reakciójában



Katalizátor	<i>Exo:endo</i> arány ^a		
	39a (R=H)	39b (R= Me)	39c (R= Ph)
K ₂ CO ₃ +FTK	60:40	62:38	65:35
HT+FTK	62:38	63:37	64:36
HT	80:20	70:30	72:28

^a ^1H NMR alapján.

Az eredmények arra utaltak, hogy a HT réteges szerkezete fontos szerepet játszott a gyűrűzárási reakció során a diasztereoszелеktivitás kialakulásában. Ha a HT mellett fázistranszfer katalizátort is adtunk az elegyhez, a reakció gyors volt, ezért döntően a HT felületén játszódott le, így a kálium-karbonátnak megfelelő sztereokémiai kontroll érvényesült, mert a malonészter deprotonálódása gyors, és a fázistranszfer katalizátor biztosította a gyors anyagcserét a hidrotalcit felületén. Ezért a szelektivitás gyakorlatilag nem tért el a kálium-karbonáttal kapott értéktől. Fázistranszfer katalizátor nélkül viszont a reakció a HT rétegei között is végbemehetett, ahol a viszonylag szűk térben az ide bejutó molekulákban, illetve a belőlük kialakuló intermedierekben az egyes molekuláris rotációja gátolt. Az *exo*-izomer kialakulása szterikusan kedvezőbb, így keletkezése kedvezményezett az *endo*-izomerhez

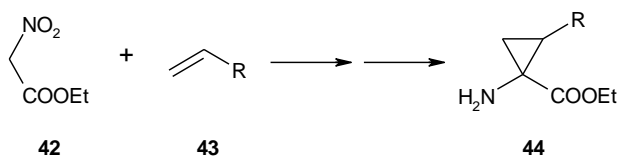
képest. A legnagyobb változást a legkisebb szubsztituens – a hidrogén – esetén lehetett kimutatni, mivel a fenilcsoportot tartalmazó származék esetén a két fenilcsoport sztérikus kölcsönhatása miatt már eleve több *exo*-izomer keletkezik.

Összefoglalás

Igazoltuk, hogy a nem aktivált magnézium:alumínium 3:1 hidrotalcit használható bázikus katalizátorként malonsav-allilészterek ciklopropánkarbonsav-laktonokat eredményező gyűrűzárási reakciójában, nagy mennyiségű jó d jelenlétében. A kálium-karbonát bázissal történő gyűrűzárással szemben nincs szükség fázistranszfer katalizátor alkalmazására, és a reakcióban keletkező *exo*-izomer mennyisége több, mint fázistranszfer katalizátor jelenlétében.

3.2 Ixoxazolszármazékok előállítása^{D12}

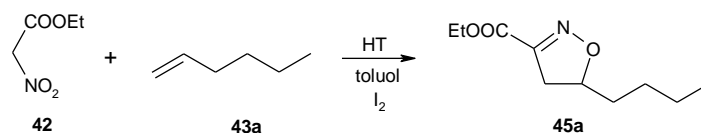
A malonészter-származékokkal végrehajtott reakciók eredménye alapján érdemesnek tűnt megvizsgálni, hogy lehet-e nitroecetsav-etilészterből olefinekkel, hidrotalcit jelenlétében előállítani a megfelelő nitrociklopropán-származékokat, amelyek **43** 1-amino-ciklopropánkarbonsav-származékok intermedierjei lehetnének.



30. ábra: Az aminociklopropánkarbonsav-származékok előállítására tervezett szintézisút

Modellreakcióként megvizsgáltuk a nitroecetsav-etilészter (**42**) és az 1-hexén (**43a**) reakcióját háromféle HT jelenlétében (nem aktivált és aktivált Mg:Al 3:1 HT, illetve a kereskedelemben kapható Mg:Al 2:1 HT). A reakciókat a szokásos protokoll szerint, 110 °C-on, toluolban, elemi jód jelenlétében végeztük.

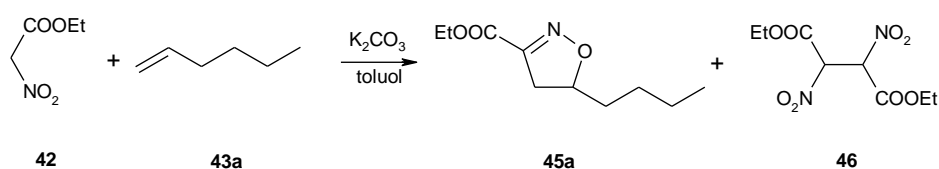
A reakcióelegyet megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a várt ciklopropánszármazék nem keletkezett. A nem aktivált Mg:Al 3:1 és a 2:1 HT bázisokkal 9 óra reakcióidő után sem történt reakció, a kiindulási anyagokat nyertük vissza változatlanul. Kalcinált HT esetén nagyon kis termeléssel sikerült kimutatni egy anyagot, amelyet az ¹H NMR-spektrum alapján az irodalomban ismert etil-5-butil-4,5-dihidro-3-izoxazolkarboxilátként (**45a**) [160] azonosítottunk. Az IR spektrum megerősítette a C=N kötés (1585 cm⁻¹) jelenlétét. Rehidrált Mg:Al 3:1 HT jelenlétében 7 óra alatt 65%-os termeléssel sikerült ezt a származékot előállítani. Más bázisokkal, pl. KF/Al₂O₃, piridin, DBU, a reakció nem indult meg, ahogy jó d nélkül sem.



31. ábra: Nitroecetsav-etilészter és 1-hexán reakciója Mg:Al 3:1 jelenlétében

Amikor kálium-karbonátot használtunk bázisként, ugyanolyan körülmények között, szintén keletkezett **45a**, emellett a reakcióelegyből **46** 1,2-dinitro-etán-1,2-dikarbonsav-dietilésztert is sikerült izolálni. A két termék aránya 1:1 volt. A reakcióidő növelésével (3 órától 15 órára) a termékek mennyisége jelentősen megnövekedett (28. táblázat). A termékeket egyszerűen sikerült szétválasztani, mivel az izoxazolszármazék oldatban maradt, **46** viszont kivált a katalizátor felületére, ahonnan acetonnal le lehetett oldani.

28. táblázat: Etil-nitroacetát és 1-hexén reakciója K₂CO₃ jelenlétében



Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	
	45a	46
3	11	12
15	27	33


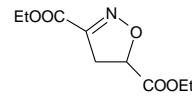

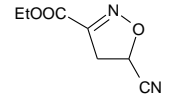
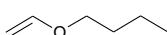
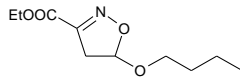

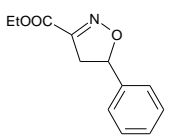
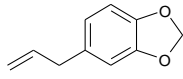
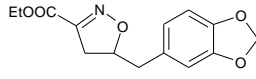

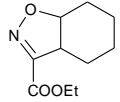
^a Izolált termelés.

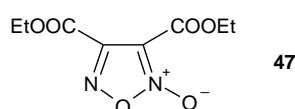
Az eredmények alapján más olefineket is reagáltattunk etil-nitroacetáttal rehidrált Mg:Al 3:1 HT jelenlétében. Minden esetben sikerült a megfelelő izoxazolszármazékot előállítani, bár nem túl magas termeléssel (29. táblázat).

A termékek szerkezetét az ¹H és ¹³C NMR-spektrumok igazolták. A reakciók regioszelektívek voltak, minden esetben csak az 5-szubsztituált származékok keletkeztek, amelyet a CH jelek alacsony eltolódása (δ 4,0-5,0 ppm tartományban) [161] támasztott alá.

Az irodalomban az izoxazolszármazékok előállítására leírt eljárások megegyeznek abban, hogy a heterociklus a reakcióban *in situ* generált nitril-oxid és az olefin [3+2] cikloaddíciós reakciójában alakul ki [162]. A nitril-oxidok egyik lehetséges előállítási módja a Mukaiyama-módszer [162], amelyben fenil-izocianátot használnak katalitikus mennyiségű trietil-amin jelenlétében primer nitrovegyületek átalakítására. A másik lehetőség a Huisgen-féle eljárás [163], amelyben hidroxamoid-kloridokat dehidrohalogéneznak bázis segítségével. A nitril-oxidok azonban nem stabilak, könnyen dimerizálódnak, etil-nitroacetát esetén például 3,4-diacetil-1,2,5-oxadiazol-2-oxid (32. ábra, **47**) keletkezik, amelyet gyakran egyszerűen furoxánnak neveznek [164].

29. táblázat: Etil-nitroacetát és különböző alkének reakciója rehidrált Mg:Al 3:1 HT jelenlétében

43		Reakcióidő (óra)	45	Termelés ^a (%)
b		25	b	 24
c		20	c	 21
d		20	d	 51
e		20	e	 52
f		20	f	 55
g		25	g	 30

^a ¹H NMR alapján**32. ábra:** Az etil-nitroacetátból levezethető furoxán

A HT jelenlétében végrehajtott reakciókban egyik esetben sem tapasztaltuk sem a nitril-oxid, sem a furoxán keletkezését. Mivel a furoxán a reakciókban csak nitril-oxidból keletkezhet, feltételeztük, hogy hidrotalcit jelenlétében a reakció nem a nitril-oxid intermedieren keresztül játszódik le. A másik lehetőség az, hogy a nitril-oxid csak a HT felületén, és csak olyan kis koncentrációban keletkezett, amit nem tudtunk kimutatni. A ciklopropánkarbonsav-származékokat eredményező fázistranszfer katalitikus reakció mechanizmusának vizsgálata során intermedierként jódmalonésztert sikerült azonosítani, amelynek bomlása a SET-indukált folyamat egyik részlépése. A bomlás során képződő gyököt ESR spektroszkópia segítségével sikerült kimutatni [159b]. Minthogy a nitroecetsav-észterből szintén képződhet hasonló jódszármazék, és jód nélkül nem játszódott le semmilyen reakció, az izoxalinszármazékok keletkezésére hasonló mechanizmus feltételezhető. Az, hogy ebben az esetben ciklopropánszármazék nem keletkezett, azzal magyarázható, hogy a nitroecetsav-etilészter nitrocsoportja tautomer átalakulások során belépett reakcióba, így az egyik oxigén is részt vett a gyűrűzárásban.

Összefoglalás

Az etil-nitroacetát és olefinek reakciójában, rehidrált Mg:Al 3:1 hidrotalcit és jódn jelenlétében, elfogadható termeléssel keletkeztek a megfelelő 5-szubsztituált izoxazol-3-karbonsav-etilészter származékok. A reakcióban furoxán melléktermék nem keletkezett, és csak jódn jelenlétében zajlott le a reakció, ami arra utal, hogy a gyűrűzárás nem az irodalomban leírt nitril-oxid intermediéren keresztül játszódott le, hanem a ciklopropánkarbonsav-származékok SET-indukált gyűrűzárásával analóg módon megy végbe.

3.3 Oxazolidin-2-on-származékok előállítása^{D13}

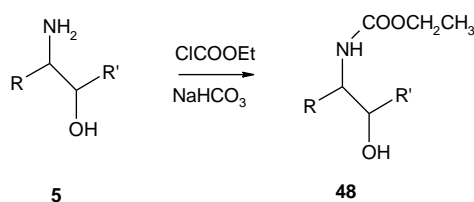
Előzmények

Az oxazolidin-2-onok fontos alapanyagok a preparatív szerves kémiai szintézisekben és a gyógyszeriparban egyaránt [165]. Különböző származékaikat széles körben használják számos értékes természetes eredetű vegyület, immunszuppresszáns, antihisztamin, antiallergén, illetve antibakteriális hatású anyag előállításához [166]. Egyes származékaikat királis segédanyagokként alkalmazzák aszimmetrikus szintézisekben [166b,167].

Előállításukra számos módszer ismeretes, például alkil- vagy aril-karbamátok sav-, illetve báziskatalizált gyűrűzárása [168], karbamátok gyűrűzárása kálium-karbonát jelenlétében, 100-130 °C-on, vákuumban [169], illetve vízleválasztó feltétellel [168b], trifenil-foszfóniumsók vagy N-nitrozovegyületek gyűrűzárása [170], 2-amino-etanolok karbonilezése foszgénnel [171], difoszgénnel, trifoszgénnel [172], karbamiddal [173], vagy cianiddal [174]. A felsorolt reagensek többsége veszélyes anyag, a reakcióhőmérséklet gyakran igen magas, vagy éppen igen alacsony. A reakciók jelentős hányada nagy mennyiségű mérgező, és/vagy veszélyes anyag keletkezésével jár.

Eredmények

Az irodalmi előzményeket figyelembe véve érdemesnek tűnt megvizsgálni, hogy a hidrotalcit alkalmas bázis-e karbamátok gyűrűzárására. A kiindulási karbamátokat (**48**) a megfelelő aminoalkoholokból (**5**) és klórhangyasav-etilészterből az irodalomban leírt Schotten-Baumann acilezéssel állítottuk elő [168b].



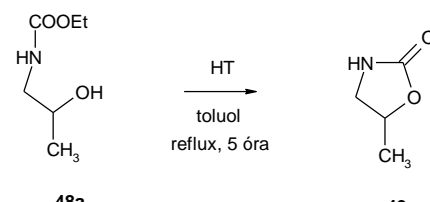
33. ábra: A karbamátok előállítása

Vizsgáltuk az etil-*N*-(2-hidroxiopropil)-karbamát **48a** gyűrűzárását különböző hidrotalcitok jelenlétében (30. táblázat). A reakciókat 110 °C-on, toluolban végeztük.

A 120 °C-on szárított, de nem aktivált hidrotalcit – amelyben a töltéskompenzáló anionok karbonátionok – közepes aktivitást mutatott. A 450 °C-on izzított, vagyis kalcinált HT esetén a reakcióelegy ¹H NMR vizsgálata alapján csak 20% termelést értünk el. Ez arra utal, hogy a kalcinálással kapott Lewis-bázis típusú anyag nem jó katalizátora a reakciónak. A legjobb eredményt a rehidrált Mg:Al 3:1 HT adta. Ez viszont azt mutatja, hogy a reakció sikeres végrehajtásához a főként Brønsted-bázikus centrumokat tartalmazó szilárd bázisra van szükség. Összehasonlítás céljából a reakciót elvégeztük az ismert KF/α-Al₂O₃ szilárd bázissal, ugyanolyan reakciókörülmények között. Ebben az esetben is jó termelést értünk el. A HT előnye viszont a kálium-fluoriddal szemben, hogy nem mérgező és nem korrozív.

Az oldószerek hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy az acetonitril a toluolhoz hasonló jó eredményt adott, míg a dioxánban (16%), illetve etanolban (8%) a konverzió még 5 óra után sem érte el a 20%-ot. Utóbbi esetben a gyenge termelés magyarázata nyilván az, hogy a gyűrűzárás etanol kilépésével jár.

30. táblázat: Különböző szilárd bázisok hatása az 5-metil-oxazolidin-2-on (**49a**) termelésére^a

	
48a	49a
Katalizátor	Termelés (%) ^b
Rehidrált Mg:Al 3:1 HT	88
Kalcinált Mg:Al 3:1 HT	20
Nem aktivált Mg:Al 3:1 HT	48
KF/α-Al ₂ O ₃	82

^a5 mmól karbamát, 0,13 g katalizátor, 10 ml toluol
^b¹H NMR alapján meghatározva

Vizsgáltuk a reakció időbeni lefutását szobahőmérsékleten, valamint 80 és 110 °C-on, toluolban. Szobahőmérsékleten, illetve 80 °C-on a konverzió még 5 óra után sem érte el a 20, illetve 30 %-ot, míg 110 °C-on az átalakulás mértéke már 1 óra után meghaladta a 70 %-ot, 5 óra elteltével pedig megközelítette a 90 %-ot.

Az optimált reakciókörülményekkel elvégeztük a reakciót különböző alkil- és arilszubsztituált karbamátokkal. A megfelelő oxazolidin-2-on-származékot minden esetben kiváló termeléssel nyertük (31. táblázat).

Optikailag aktív karbamátok esetén a megfelelő **49d,e,f** oxazolidin-2-onok sztereospecifikusan keletkeztek. Az optikai tisztaságokat az irodalomban leírt forgatóképesség-értékek alapján határoztuk meg.

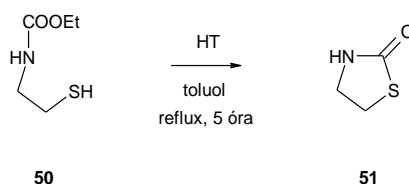
A katalizátor újr felhasználhatóságát a kiválasztott modellreakción vizsgáltuk. A reakcióelegyből kiszűrt katalizátor toluolos mosás és 1 órás, 120 °C-on történő szárítás után újra felhasználva a termelés nem csökkent számottevően. (31. táblázat, **49b**).

31. táblázat: 2-Oxazolidinonok előállítása különböző karbamátokból, aktivált Mg:Al 3:1 hidrotalcittal

48	49	Termelés (%) ^a	
	a		83
	b		89 (86) ^b
	c		95
	d		96
	e		91
	f		91

^a ¹H NMR alapján meghatározva.
^b Újr felhasznált hidrotalcit.

Megvizsgáltuk egy analóg tiazolidinonszármazék előállíthatóságát is. A **50** *N*-(2-merkaptóetil)-karbaminsav-etilészterből kiindulva az **51** 2-tiazolidinon 50%-os termeléssel keletkezett.



34. ábra: A tiazolidin-2-on előállítása

Összefoglalás

Rehidrált Mg:Al 3:1 hidrotalcit jelenlétében jó termeléssel valósítható meg az *N*-hidroxietil-karbamátok gyűrűzárása oxazolidin-2-on-származékokká. A gyűrűzáráshoz nincs

szükség veszélyes, vagy a környezetre ártalmas reagensekre. A katalizátor újrafelhasználható aktivitásának számottevő változása nélkül.

3.4 4-Hidroxi-arilpiperidinek előállítása^{D14}

Előzmények

Számos, a természetben előforduló vegyület és gyógyszer tartalmaz piperidingyűrűt. A 4-hidroxi-arilpiperidinek potenciálisan biológiailag aktív vegyületek, egyes képviselőik dopamintranszporter-inhibitorok (DAT), citotoxikus hatóanyagok, vagy potenciális antikonvulzív vegyületek [175].

E vegyületek előállításának két klasszikus módja a bisz-[3-aril-3-oxopropil]-aminok ciklizációja vizes nátrium-hidroxiddal, illetve amin-hidrokloridok reakciója feleslegben lévő aril-metil-ketonnal és paraformaldehiddel katalitikus mennyiségű sósav jelenlétében [176]. Mivel mindkét reakció maró reagenseket (nátrium-hidroxid, illetve sósav) használ, egy környezetre kevésbé veszélyes eljárás kidolgozása hasznosnak tűnt.

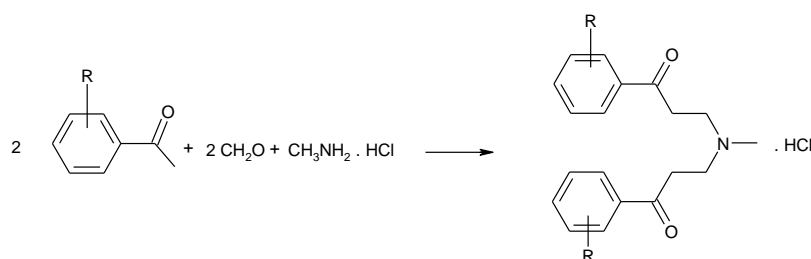
Eredmények

Megvizsgáltuk, hogy a hidrotalcit alkalmas bázis-e a bisz-Mannich-bázisok gyűrűzárására. A kiindulási vegyületeket kétféle, az irodalomban leírt eljárással állítottuk elő. A megfelelő acetofenon-származékot reagáltattuk paraformaldehiddel és metil-amin-hidrokloriddal oldószer nélkül (A) [176], vagy a vegyületek etanolos oldatának forralásával (B) [177].

A termelések széles tartományban változtak (32. táblázat), bizonyos esetekben (**52a,e,f**) magasabb termelést értünk el, mint az irodalomban leírtak. Az **52h,i,j,k** vegyületek újak voltak, míg az **52g** vegyületet addig csak oxalát só formájában írtak le.

Az **52a** bisz-Mannich bázist kétféle hidrotalcit katalitikus mennyisége jelenlétében forró etanolban reagáltatva a megfelelő **53a** 4-hidroxi-arilpiperidin-származékot jó termeléssel sikerült előállítani. A rehidrált Mg:Al 3:1 és a nem aktivált Mg:Al 2:1 a kísérleti hibahatáron belül ugyanazt az eredményt adta (70%).

A nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit volt a leggyengébb bázis a kísérleteink során használt hidrotalcitok között, mégis eredményesnek bizonyult, még 0,1 g / 5 mmol bisz-Mannich-bázis esetén is. Mivel ez a fajta HT a kereskedelemben is kapható (kísérleteink elvégzése idején ez volt az egyetlen), ezért a továbbiakban ezt használtuk a gyűrűzárási reakciókban.

32. táblázat: A bisz-Mannich bázisok előállítása

22	52		
52	R	Módszer	Termelés [%] ^a
a	H	A	89
b	4-Cl	A	42
c	4-Br	A	40
d	4-F	A	44
e	4-CH ₃	A	57
f	4-CH ₃ O	A	64
g	3-CH ₃ O	B	38
h	2-CH ₃ O	B	28
i	2-CH ₃	A	80
j	2-Cl	A	21
k	2-Br	A	25

^a Izolált termelés

A gyűrűzárási reakcióban a várt termékek változó termeléssel keletkeztek (33. táblázat). A termékek szerkezetét megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az irodalomban leírtakkal megegyezően [178] a gyűrűzáras során csak egy diasztereomer keletkezett. Ennek oka valószínűleg a szterikus gátlás, valamint a karbonilcsoport oxigénje és a hidroxycsoport hidrogénje közötti hidrogénhíd kialakulásának a lehetősége. A vegyületben a négyes helyzetű hidroxycsoport és a hármas helyzetű arilketon csoport *cis*z konfigurációját az ¹H NMR-spektrumok csatolási állandója alapján igazoltuk.

Az *orto*-szubsztituált arilketonok mérhetően gyengébb termelést adtak, feltehetően szterikus okok miatt.

A termékek ¹H NMR-spektruma, az olvadáspontok, valamint az elemanalízis kétségen kívül megerősítette, hogy a gyűrűzáras során a szabad bázisok keletkeztek. Ezt azzal is alátámasztottuk, hogy **53a** vegyületet sósavas etanol segítségével átalakítottuk a sósavas sóvá. A termék olvadáspontja, ¹H NMR-spektruma és az elemanalízis megegyeztek az irodalomban leírt adatokkal [176]. Kézenfekvőnek látszott az a feltételezés, hogy a sósavat a hidrotalcit megköti, ám ennek ellentmond az, hogy a reakcióban használt HT mennyisége nem elegendő ehhez, illetve az, hogy a klorid aniont tartalmazó hidrotalcitok sokkal kevésbé aktívak, mint a karbonát aniont tartalmazók. Esetünkben viszont a másodszor használt katalizátor aktivitása nem csökkent jelentősen az első használathoz képest (33. táblázat, **53a**).

33. táblázat: 4-Hidroxi-arilpiperidinek előállítása nem aktivált Mg:Al 2:1 HT segítségével

52		(±)-53	
53	Termelés [%] ^a	53	Termelés [%] ^a
	a 70 (65) ^b		f 55
	b 52		g 54
	c 55		h 50
	d 75		i -
	e 76		j 47
			k 30

^a Izolált termelés^b Újrafelhasznált HT

A bis-Mannich-bázisok esetleges autokatalitikus hatásának kiszűrésére az **52a** bis-Mannich-bázis-hidrokloridból felszabadított szabad bázissal elvégeztük a reakciót HT nélkül

is. Mivel ebben az esetben várt terméket csak 20%-os termeléssel kaptuk meg, a hidrotalcit katalitikus hatása egyértelműen igazolható.

A kereskedelmi Mg:Al 2:1 HT jelenlétében lejátszódó reakciót korábban még nem írtak le az irodalomban.

Összefoglalás

A nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit alkalmas bázis bisz-Mannich bázisok 4-arilpiperidin-származékokká történő gyűrűzárási reakciójában. A reakció diasztereoselektív volt, a termékekben a négyes helyzetű hidroxicsoprot és a hármas helyzetű arilketon csoport *cisz* térállásban helyezkedett el. A gyűrűzáras során a szabad bázisok keletkeztek, a hidrotalcit pedig újrafelhasználható volt. Aktivitása annak ellenére sem csökkent, hogy a kiindulási arilketonokat sósavas só formájában adtuk a reakcióelegyhez. Korábban nem írtak le Mg:Al 2:1 hidrotalcit által katalizált reakciót.

3.5 A nitroaldol-addíció vizsgálata^{D15}

Előzmények

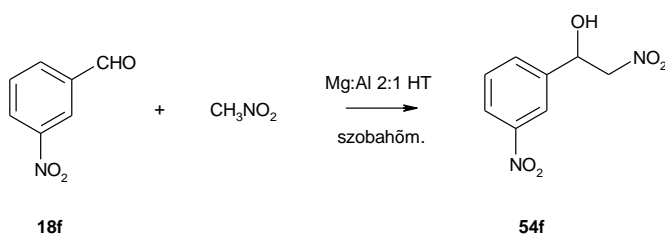
A nitroaldol-addíció (Henry-reakció) során egy karbonilvegyület reagál nitroalkánnal új szén-szén kötés kialakítása közben [179]. A képződő 2-nitroalkoholok számos fontos szinten (nitroalkének, 2-aminoalkoholok vagy 2-nitro-ke-tonok) előállításának intermedierei lehetnek. Felhasználhatók számos gyógyszerhatóanyag, pl. (S)-propranolol [180], (S)-(-)-pindolol [181], egyes antibiotikumok (pl. ezomycin [182], tunicamycin [183]), feromonok (pl. Douglas-fenyő szövőlepke feromon [184]), valamint ciklopeptid alkaloidok [185] szintézisében. A 2-nitroalkanol-származékok gombaellenes hatásúként is ismertek [186].

Széleskörű felhasználásuknak köszönhetően a 2-nitroalkoholokról számos közlemény jelent meg az irodalomban. Előállításukhoz sok szerves és szervetlen katalizátor felhasználható, pl. alkálifém-hidroxidok, alkáliföldfém-oxidok, karbonátok, bikarbonátok, alkoxidok, vagy kvaterner ammóniumsók. A szintézis során protikus és aprotikus oldószereket egyaránt használtak, de leírtak oldószervesmentes eljárásokat is. A reakció során viszont, főként erősebb bázisok jelenlétében, több mellékreakció is végbemehet, elsősorban a karbonilvegyületek báziskatalizált reakciói, pl. aldol-kondenzáció, Cannizzaro-reakció, Tyiscsenko-reakció, Nef-típusú reakció, illetve a reakció során kialakult aszimmetriacentrumok epimerizációja. A 2-nitroalkoholok dehidratálása is könnyen végbemehet, a keletkező nitroalkének pedig könnyen polimerizálhatnak. Sok különböző, gyakran különleges új katalizátort is alkalmaztak a nitroaldol reakcióban. Mindezek mellett még ma is napirenden van új katalizátorok és eljárások fejlesztése, a melléktermékek és a hulladék csökkentése, vagy éppen a reakció sztereoselektivitásának növelése érdekében.

Eredmények

A Mg:Al 2:1 HT jó eredményeket adott az oxazolidinon-származékok előállításánál, ezért érdemesnek tűnt kipróbálni alkalmazhatóságát az Henry-reakcióban. A reakcióparaméterek vizsgálatához a 3-nitro-benzaldehid (**18f**) és a nitrometán reakcióját választottuk, 6 mol% katalizátor jelenlétében. Vizsgáltuk a reakciót különböző oldószerekben (34. táblázat) és megállapítottuk, hogy megfelelőnek a nitrometán feleslege bizonyult. A reakcióidőt 5 órára növelve a konverzió közel 100% volt. Ez egyértelműen bizonyította, hogy a nem aktivált HT gyenge bázicitása is elég a nitrometán savas protonjának a leszakításához. Azt tapasztaltuk, hogy a katalizátor sem a vízkilépést, sem pedig a lehetséges más mellékreakciókat nem katalizálta, így egységes, tiszta terméket kaptunk.

34. táblázat: Az oldószer és a reakcióidő hatásának vizsgálata 3-nitro-benzaldehid (**18f**) és nitrometán szobahőmérsékletű reakciójában, nem aktivált Mg:Al 2:1 HT jelenlétében



Oldószer	Reakcióidő (óra)	Konverzió (%) ^a
etanol	1	46
tetrahidrofurán	1	40
nitrometán	1	65
nitrometán	3,5	75
nitrometán	5	95
nitrometán	5	- ^b

^a ¹H NMR alapján meghatározva

^b Katalizátor nélkül

A kidolgozott reakciókörülmények között elvégeztük a reakciót különböző aromás és alifás aldehidekkel (**18**), nitrometánban, 0,13 g Mg:Al 2:1 HT /5 mmol aldehid jelenlétében. A várt **54** nitroalkoholok általában jó termeléssel keletkeztek (35. táblázat). Melléktermék a reakciók többségében nem volt kimutatható.

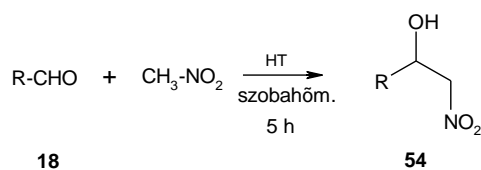
Az **54b,c,d,k** vegyületek korábban még nem voltak leírva az irodalomban. Ezeknek a vegyületeknek a szerkezetét a spektroszkópai adatok és a kémiai analízis eredményei igazolták.

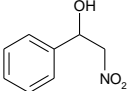
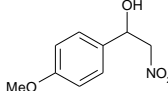
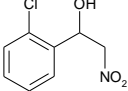
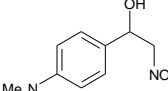
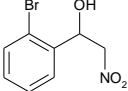
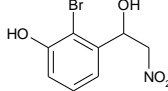
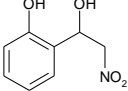
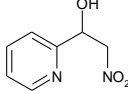
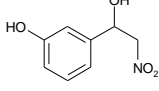
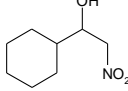
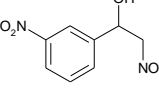

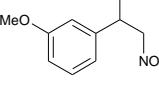

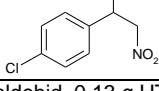

Az eredményekből kitűnik, hogy elektronszívó csoportot tartalmazó aromás aldehidek (**18b,c,f,l**) 100% konverziót sikerült elérni. Elektronküldő csoportot tartalmazó aldehidek (**18d,g,i,j**) esetén az átalakulás sokkal kisebb mértékű volt. A **18d** szalicilaldehid és **18j** *p*-dimetilamino-benzaldehid esetén a termelés rendkívül gyenge volt, és ezt sem a reakcióidő, sem a hőmérséklet emelése nem változtatta meg.

Alifás aldehidekkel (**18n,o**) is jó termeléssel kaptuk meg a megfelelő nitroalkohol-származékokat. A **18p** pivalaldehid esetén kapott mindössze 40%-os termelés valószínűleg a karbonil szénatom körüli szterikus gátlással magyarázható.

Megvizsgáltuk a katalizátor újrafelhasználhatóságát is. A hidrotalcitot kiszűrtük a reakcióelegyből, majd nitrometános mosás és 1 órás, 120 °C-on, normál atmoszférában történő szárítás után újra felhasználható volt. A katalizátort háromszor használtuk újra és minden alkalommal ugyanolyan kiváló termeléssel kaptuk meg a kívánt 2-nitroalkoholt (35. táblázat, **54f**).

35. táblázat: Aldehidek reakciója nitrometánnal HT jelenlétében, 20 °C-on^a



54	Termelés ^b (%)	54	Termelés ^b (%)
a 	80 (74) ^c	i 	43
b 	100 (91) ^c	j 	8
c 	100 (95) ^c	k 	47
d 	30 (8) ^d	l 	100 (94) ^c
e 	70 (62) ^b	m 	52
f 	100 (95) ^c (94) ^e	n 	(67) ^c
g 	60 (54) ^d	o 	(90) ^c
h 	86 (80) ^c	p 	40

^a5 mmol aldehid, 0,13 g HT

^b¹H NMR alapján

^cPreparatív termelés

^d100 °C-on

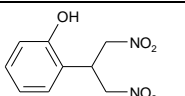
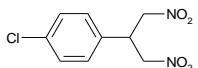
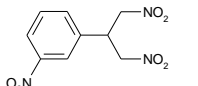
^ePreparatív termelés a katalizátor harmadik újrafelhasználása után

A **18d** szalicilaldehid esetén 100 °C-on, 5 óra reakcióidő után az ¹H NMR adatok alapján egy ismeretlen termék is keletkezett a megfelelő nitroalkohol-származék mellett. A két

termékek oszlopkromatográfiás elválasztása után az izolált sötétsárga, szilárd anyag a tömegspektroszkópai elemzés szerint 2-(2-hidroxi-fenil)-1,3-dinitropropán (**55a**, 36. táblázat) volt. Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok megerősítették a feltételezett szerkezetet.

A reakciót toluolban megismételve 1 ekvivalens nitrometánnal ugyanezt a keveréket kaptuk. Megvizsgáltuk a *p*-klór-benzaldehid és a *m*-nitro-benzaldehid nitrometánban történő reakcióját 100 °C-on, és azt tapasztaltuk, hogy ezekben az esetekben is keletkeztek a megfelelő 1,3-dinitropropán-származékok (**55b,c**, 36. táblázat).

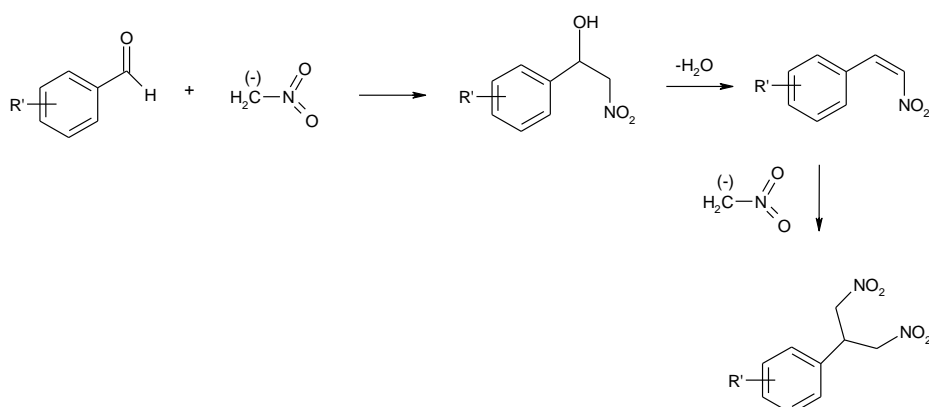
36. táblázat: A dinitropropán-származék keletkezése Mg:Al 2:1 HT jelenlétében 100 °C-on

$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[100^\circ\text{C}]{\text{HT}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NO}_2 + \text{R}-\text{CH}(\text{NO}_2)_2$		
18	54	55
55	Konverzió (%) ^a	Termelés (%) ^b
a 	30	10
b 	70	20
c 	100	20

^a Az aldehid konverziója ¹H NMR alapján meghatározva.

^b A megfelelő **55** származék termelése ¹H NMR alapján meghatározva.

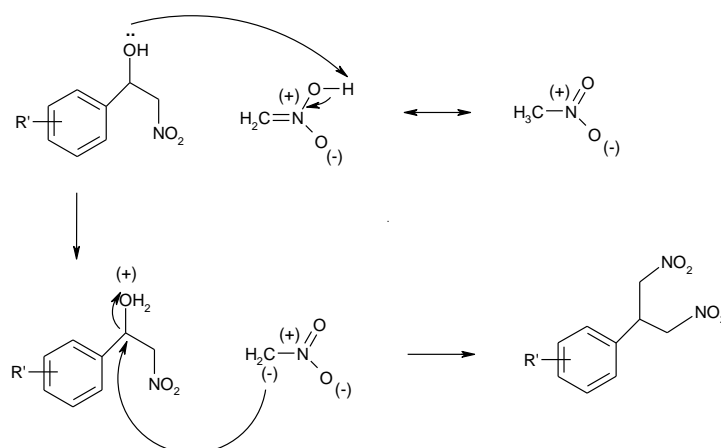
Számos 1,3-dinitropropán-származék ismert az irodalomban [187]. Keletkezésük mechanizmusára eddig a következő utat javasolták (35. ábra): az első lépésben nitroaldol-addícióban a megfelelő nitroalkohol keletkezik, ami ezt követően nitrosztirollá dehidratálódik. A keletkezett nitrosztirol Michael-addícióba lép a nitrometánnal.



35. ábra: A reakcióra leírt klasszikus mechanizmus [187]

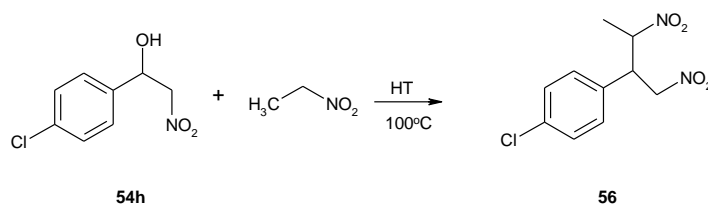
Ez a mechanizmus olyan bázis jelenlétét feltételezi, amely képes a nitroalkoholt dehidratálni. A Mg:Al 2:1 HT azonban ennél gyengébb, a reakciók során nitrosztírol keletkezését egyetlen esetben sem tudtuk kimutatni, még a toluol forráspontján végrehajtott reakcióban sem. Előállítottuk *p*-klór-benzaldehiddől és nitrometánból hagyományos módszerrel (KOH, metanol) a *p*-klór-nitrosztírolt, melyet HT jelenlétében nagy feleslegű nitrometánnal reagáltattunk. A 100 °C-on végrehajtott reakcióban a 2-(4-klór-fenil)-1,3-dinitro-propán (**55c**) csak 3 óra reakcióidő után keletkezett. Ha a hidrotalcit jelenlétében végrehajtott reakcióban a 1,3-dinitropropán-származékok kialakulása nitrosztírolon keresztül történt volna, és a feltételezett Michael-addíció ilyen lassú lenne, akkor a nitrosztírolt detektálnunk kellett volna, akár VRK lapon, akár ^1H NMR segítségével. Tehát hidrotalcit jelenlétében az 1,3-dinitropropán-származékok keletkezésére más reakcióutat kellett feltételezni.

A nitrometán *aci* tautomer formája protonálhatja az Henry-terméket. A protonálást vízvesztés követheti, és az így keletkező kationt megtámadhatja a nitrometán anionja. A víz kilépése és az anion támadása történhet egyidejűleg is, egy S_{N}^2 típusú folyamatban (36. ábra).



36. ábra: A reakció feltételezett mechanizmusa hidrotalcit jelenlétében

Feltételezésünk igazolására megvizsgáltuk az 1-(4-klór-fenil)-2-nitro-etanol (**54b**) és a nitroetán reakcióját 100 °C-on. A nyers reakcióelegy ^1H NMR-vizsgálata kimutatta a megfelelő 1,3-dinitro-2-arylbután-származék (**56**) jelenlétét. A reakció lassabban ment, mint a nitrometán esetében, ami a nitroetán gyengébb savasságával magyarázható (a pK_{a} értékek 25 °C-on 8,456 illetve 10,211 [188]).



36. ábra: Az 1-(4-klór-fenil)-2-nitro-etanol reakciója nitroetánnal

Amennyiben nitrometán helyett nitroetánt használunk a nitroaldol-reakcióban, a keletkezett termékben két sztereogén centrum alakul ki. Megvizsgáltuk, hogy a HT jelenlétében végrehajtott reakcióban kapható-e valamilyen szelektivitás. A reakciókat 60 °C-on, THF-ben végeztük, szintén 0,13 g HT / 5 mmol aldehid jelenlétében.

A reakció mind aromás, mind pedig alifás aldehidekkel végbement. A termékek izomerösszetétele függött az aldehidek szerkezetétől. Az eredmények a 37. táblázatban láthatók.

37. táblázat: A nitroaldol-reakció diasztereoselektivitása

$\text{R-CHO} + \text{H}_3\text{C-CH}_2\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{THF, 60 °C, 6 h}]{\text{HT}}$		$\text{R-CH(OH)-CH}_2\text{NO}_2$	$\text{R-CH(OH)-CH}_2\text{NO}_2$
18		<i>treo-57</i>	<i>eritro-57</i>
57		Konverzió ^a (%) ^b	Eritro-treo arány ^a
a		62	40:60
b		(86) ^b	66:34
c		(85) ^b	70:30
d		32	70:30
e		57	30:70
f		(81) ^b	50:50
g		60	45:55
h		100 (95) ^b	65:35
i		(64) ^b	47:53
j		(92) ^b	48:52

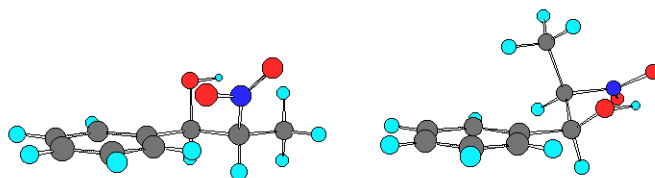
^aAz aldehid konverziója ¹H NMR alapján meghatározva

^bPreparatív termelés

^cSzobahőmérsékleten

Jelentősebb diasztereoselektivitást csak az *orto*-szubsztituált aldehidek (**57b,c,d**), valamint a piridin-2-karbaldehid (**57h**) esetén kaptunk. A *treo-eritro* izomerarányt a nitroalkoholok ^1H NMR spektrumából az N-C-H és O-C-H közötti vicinális csatolási állandó alapján határoztuk meg.

Korábban Bulbule és munkatársai vizsgálták az *o*-klór-benzaldehid és nitroetán reakcióját kalcinált HT jelenlétében [189]. Ők 100% *treo*-szelektivitást tapasztaltak. A különbség oka az alkalmazott bázisok szerkezetével magyarázható. A kalcinált HT nem réteges szerkezetű, a reakció a bázis felületén játszódhat le. Az általunk használt Mg:Al 2:1 HT esetén a reakció a HT rétegei között is végbemehet (a brucit-szerű rétegek közötti távolság 3,06 Å). Itt viszont a termékek térkitöltése is fontos szerepet játszhat. Az *eritro*-izomer esetén a nagyobb aril-, illetve metilcsoport fedőállásban van (38. ábra, bal), míg *treo*-izomer esetén ez a két nagyobb térkitöltésű csoport *anti*-helyzetben helyezkedik el (38. ábra, jobb). Ez azt jelenti, hogy a rétegek között a kisebb térigényű *eritro*-izomer képződése kedvezményezettebb. Ez magyarázhatja a kapott diasztereoselektivitást. Az egyes származékok esetén kapott eltérő diasztereoselektivitás az adott származék reakciósebességével magyarázható, nagyobb reakciósebesség esetén a reakció inkább a katalizátor felületén játszódik le, ahol a *treo*-szelektivitás a meghatározó, míg kisebb reakciósebesség esetén van idő arra, hogy a reaktánsok bejussanak a hidrotalcit rétegei közé.



38. ábra: Az *eritro*- (balra) és a *treo*-izomer (jobbra) minimális térkitöltése

A nitroetánnal végzett reakciók esetén a megfelelő 1,3-dinitrovegyületek keletkezését nem tapasztaltuk. Ez egyrészt az alacsonyabb reakcióhőmérséklettel (100 °C helyett 60 °C) magyarázható, másrészt azzal, hogy nem használtunk nagy nitroetán-felesleget, az oldószer THF volt. A nitrometánnal végrehajtott kísérletek során is csak akkor keletkeztek az 1,3-dinitrovegyületek, ha a nitrometánt használtuk oldószerként is.

Összefoglalás

Megállapítottuk, hogy a nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit jelenlétében aldehidek nitrometánnal, a nitrometán feleslegében, szobahőmérsékleten reagáltatva jó termeléssel adják a megfelelő nitroalkoholokat. Szobahőmérséklet helyett 100 °C-on végezve a reakciót, a nitroalkoholok mellett a megfelelő 1,3-dinitropropánok is keletkeznek. Bebizonyítottuk,

hogy ezeknek a dinitropropánoknak a keletkezése más mechanizmus szerint játszódik le, mint a klasszikus báziskatalizált reakciókban. Nitrometán helyett nitroetánt használva, THF oldószerben, 60 °C-on a várt nitroalkoholok több esetben kisebb-nagyobb diasztereoselektivitással keletkeztek.

4. Hordozós fémkatalizátorok vizsgálata

Számos olyan szerves kémiai reakció ismert, amelynek lejátszódásához különböző fémek szükségesek. Ezek a fémek lehetnek egy fémorganikus vegyület (pl. Grignard-reakció, kadmiumorganikus vegyületek), illetve egy komplex (pl. hidroformilezés, Sharpless-epoxidáció) alkotórészei, szervetlen sók (pl. Glaser-reakció, Kucserov-reakció), oxidok (pl. titán-dioxid fotokatalitikus reakciókban), vagy elemi fémek (pl. Ullmann-kondenzáció, Wurtz-reakció). Mennyiségük a néhány mól%-tól a több ekvivalensig terjedhet.

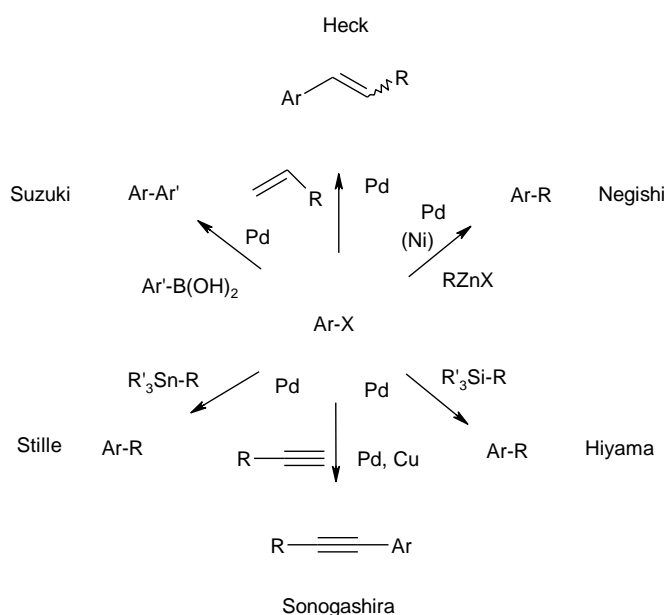
A fémkatalizált reakciók nagy részét – kivéve számos katalitikus oxidációs és redukációs eljárást – homogén fázisban lejátszódó folyamatként fejlesztették ki. Ezeknek a folyamatoknak az alapvető hátránya, hogy a folyamat végén a fém(vegyület), valamint a sokszor szükséges ligandum elválasztása a terméktől nem egyszerű, ami a termék fém-, illetve szerves szennyezéséhez vezethet, így a folyamat a nagy terméktisztaságot igénylő területeken, például a gyógyszer-, illetve finomvegyyszer-iparban nem használható. A homogén katalitikus eljárások másik hátránya, hogy a reakcióelegy feldolgozása során a fémvegyület általában nem nyerhető vissza, ami növeli az eljárás költségét, valamint a feldolgozás során keletkező szennyvizek fémterhelését. Nem véletlen tehát, hogy az elmúlt évtizedekben egyre nőtt a heterogén katalitikus folyamatok kifejlesztése iránti igény.

A heterogén fémkatalizátorok kifejlesztése során az egyik legfontosabb szempont a megfelelő hordozó kiválasztása. A hordozókkal szemben eleinte általában az volt a követelmény, hogy semlegesek legyenek, ne vegyenek részt a reakcióban. Később azonban felismerték, hogy a nagy fajlagos felület, valamint a fém felületi diszperzitása mellett a hordozó savas vagy bázikus tulajdonsága is kedvezően befolyásolhatja a katalitikus hatást. A homogén katalitikus folyamatokkal szemben a heterogének esetén általában nincs szükség ligandumokra, ami növeli a folyamat atomhatékonyságát, és megkönnyíti a reakcióelegy feldolgozását.

4.1 Palládiumkatalizált reakciók vizsgálata

4.1.1 Bevezetés

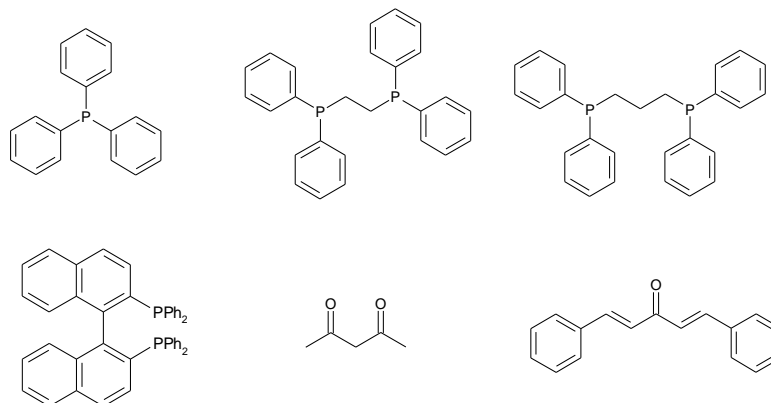
A palládium régóta igen fontos katalizátor a heterogén katalitikus hidrogénezésekben. A palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók kifejlesztésével azonban jelentősége tovább nőtt, hiszen e reakciókban olyan szén-szén kötéseket lehet létrehozni, amelyekre korábban nem volt gazdaságos, vagy egyáltalán ismert eljárás (39. ábra). Nem véletlen tehát, hogy az ebben a témakörben dolgozó kutatók közül háromnak, Richard F. Heck, Akira Suzuki és Ei-ichi Negishi professzornak a munkásságát 2010-ben Nobel-díjjal ismerték el.



39. ábra: Palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók

Az eredeti eljárások homogén palládiumkatalízist írtak le, ahol a palládiumot komplex formában, legtöbbször valamilyen foszfortartalmú ligandum segítségével vitték a reakcióba [190]. Ennek a megoldásnak azonban – főként az ipari megvalósítást tekintve – számos hátránya van. A komplexek, illetve a ligandumok drágák, egyes esetekben a ligandum, illetve a palládium prekursor toxikus és nehezen kezelhető, mivel érzékeny a levegőre, illetve a levegő nedvességtartalmára. A homogén elegyből, illetve a termékből a komplex, illetve a magasabb reakcióhőmérséklet miatt keletkező bomlástermékei nehezen nyerhetők ki [191]. A bomlás miatt palládium- és ligandumfelesleget kell használni. A foszfinfelesleg csökkenti a reakció sebességét, a nagyobb mennyiségű palládium pedig növeli az eljárás költségeit. A katalizátorok fizikai bomlásának az a következménye, hogy sók halmozódnak fel a felületen, ami fokozatosan tönkreteszi a katalizátort [192,193]. A foszfinligandumok használatának a legfőbb hátránya az, hogy a foszfin foszfin-oxiddá oxidálódik, illetve a P-C kötés felszakad, ami a ligandum elbomlásához, a fém redukciójához, végül a katalitikus ciklus leállásához vezet. A gyakran nagy molekulatömegű ligandumok bevitelével a reakció atomhatékonysága

jelentősen romlik, és a komplexek gyakran nem használhatók fel újra, illetve nem regenerálhatók. Ezen hátrányok kiküszöbölésének egyik lehetősége heterogén palládiumkatalizátorok kidolgozása. Erre különböző megoldásokat írtak le az aktív szénre felvitt palládiumtól [194] a különféle polimer hordozókig [195].



40. ábra: Néhány gyakran használt foszfor- és más ligandum

Ezek a heterogén katalizátorok azonban gyakran csak akkor elég aktívak, ha a reakciópartner jódegyület, és a hordozós palládiumkatalizátorok gyakran a haloaromás vegyületek nem kívánatos dehalogéneződését okozhatják [196], illetve a reakciók során a katalizátorok fizikai vagy kémiai bomlása is bekövetkezhet [193]. Ezért új, aktívabb, szelektívebb, újrafelhasználható katalizátorok, és ezek segítségével új, az iparban is alkalmazható eljárások kifejlesztése igen fontos feladat. Az ipari felhasználás szempontjából fontos az is, hogy a katalizátor ne legyen érzékeny a levegőre és/vagy annak nedvességtartalmára, hogy ne kelljen inert atmoszférát használni a reakcióban, ne legyen toxikus, a drága aril-jodidok helyett az olcsóbb -bromidokkal és -kloridokkal szemben is megfelelő aktivitást mutasson, és hogy esetleg szerves oldószer helyett vízben is használható legyen [197].

Korábbi vizsgálatok során megállapították, hogy a palládium elektronban szegényebb lesz savas, míg gazdagabb bázikus hordozó esetén [198]. Ez azt jelenti, hogy miután a hordozó a homogén palládiumkatalízis foszfinligandumához hasonlóan [191] az elektrondonor szerepét kell, hogy játssza, minél bázikusabb a hordozó, annál jelentősebb az elektrondonor hatása. Ezt Corma és munkatársai igazolták is [199]. Szepiolit hordozó esetén megfigyelték, hogy más bázis hozzáadása nélkül a katalizátor újrafelhasználása nem volt lehetséges, mivel a reakcióban keletkező hidrogén-halogenid lefoglalta a bázikus helyeket [200]. Choudary és kutatócsoportja korábban leírták hidrotalcit hordozós palládiumkatalizátor alkalmazását a Heck-reakcióban. Oldószerként ionos folyadékot használtak, és mikrohullámú besugárzással is segítették a reakciót [201].

4.1.2 A magnézium-lantán vegyesoxid-hordozós palládiumkatalizátor

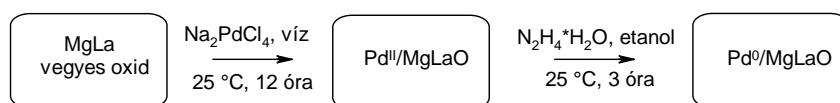
A bázikus katalizátorokkal folytatott munka során a lyoni Institut de Recherches sur la Catalyse François Figueras professzor vezette kutatócsoportjával vizsgáltuk a magnézium-lantán 3:1 vegyes oxidot (MgLaO). Miután a lantán ionátmérője jóval nagyobb a magnéziuménál (a Mg^{2+} ionátmérője 0,72 Å, a La^{3+} kationé pedig 1,03 Å), a hidrotalcitokra jellemző speciális réteges szerkezet ennél az anyagnál nem tud kialakulni. Egy vegyes oxidot kapunk, melynek röntgen pordiagramja alapján a lantán-oxid valószínűleg egyszerűen lerakódik a magnézium-oxidra [202]. A hidrotalcitok jó katalitikus hatása több tényező eredménye, a speciális szerkezet mellett – amely esetenként regio-, vagy sztereoszelektív reakciók végrehajtását is lehetővé teszi [ld. pl. 3.5 fejezet] – a katalizátor bázicitása legalább olyan fontos szempont. Heterogén katalizátorok esetén pedig a fajlagos felület is nagy mértékben befolyásolhatja a katalitikus aktivitást.

A vizsgálatok alapján a MgLaO erősebb bázis, mint a hidrotalcitok [203,204]. Fajlagos felülete pedig nagyobb az erős bázis lantán-oxidénál. Az anyagot sikerrel használták fel bázikus katalizátorként például Michael-addícióban [205], illetve a Wadsworth-Emmons-reakcióban [202].

Mindezek alapján megvizsgáltuk, hogy a magnézium-lantán vegyes oxid alkalmas hordozó-e heterogén palládiumkatalizátor készítésére. A vegyes oxidot az együttletcsapás módszerével állítottuk elő [150], a kapott anyag analitikai vizsgálatát a francia partner végezte. A nem aktivált MgLa röntgen pordiagramja a hidratált lantán-karbonát, magnézium-hidroxid és lantán-hidroxid diffrakciós vonalait mutatta, ami megfelel az irodalomban leírt adatoknak. Az anyag összetétele a következő volt: 39.8 tömeg% La, 5.4 tömeg% Mg és 37 tömeg% H_2O . A 600 °C-on történő kalcinálás után fajlagos felülete 38 m^2/g volt. A kalcinálás után kapott katalizátor pordiagramja a lantán-oxid diffrakciós csúcsait mutatta, ezért ez a katalizátor ugyanolyan erős bázis, mint a lantán-oxid, de a felületi termikus stabilitása nagyobb.

A hordozós palládiumkatalizátor előállításához a vegyes oxidot nátrium-tetrakloropalladát vizes oldatával kezeltük, melynek során diszpergált tetrakloropalladát anionok rögzültek a hordozó felületén ($\text{Pd}^{\text{II}}/\text{MgLaO}$).

A palládiumsó kémiai redukciója lehetséges vízben vagy szerves oldószerben, különböző redukáló ágensekkel, mint pl. hidrogén, nátrium-borohidrid, vagy hidrazin. Mi a hidrazinos eljárást választottuk [206] (41. ábra).

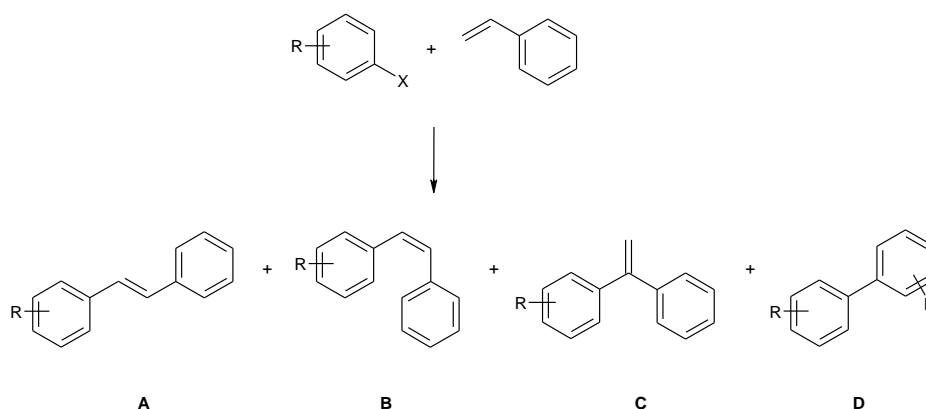


41. ábra: A Pd^0/MgLaO katalizátor előállítása

Az előállított katalizátorok palládiumtartalmát ICP-OES segítségével határoztuk meg. A mért fémtartalom $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{MgLa}$ esetén 0,84 mmol/g, míg Pd^0/MgLa esetén 0,73 mmol/g volt.

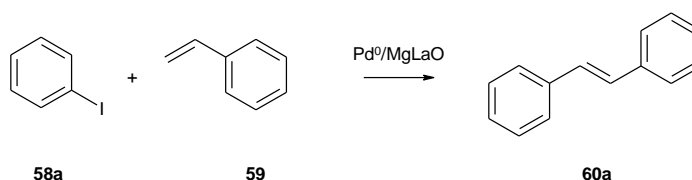
4.1.3 A Heck-reakció vizsgálata^{D16}

A Heck-reakció olefinek és aril-, illetve vinil-halogenidek reakciója palládiumkatalizátor jelenlétében [207]. A reakcióban *E* és *Z* konfigurációjú 1,2-diszubsztituált olefin (42. ábra **A**, illetve **B**), 1-szubsztituált olefin (**C**), valamint az aril-halogenid önkapcsolásából származó biaril (**D**) is keletkezhet.



42. ábra: A Heck-reakció lehetséges termékei aril-halogenidek és sztirol reakciójában

Az optimális reakciókörülmények jódbenzol és sztirol reakciójában határoztuk meg.



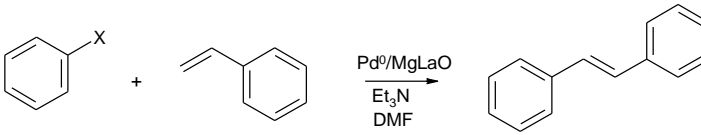



43. ábra: Jódbenzol és sztirol modellreakciója

Dimetilformamidban, 80 °C-on, 10 mol% sztirol felesleget alkalmazva, 1,5 mol% Pd katalizátor jelenlétében, trietil-amint használva a keletkező hidrogén-halogenid megkötésére, levegő atmoszférában 10 óra alatt a reakció teljes egészében lejártszódott. A lehetséges termékek közül csak az *E*-sztilbént (43. ábra, **60a**) kaptuk meg, sem a *Z* izomer, sem az 1-szubsztituált olefin, sem pedig a konkurrens önkapcsolási reakcióban keletkező bifenil nem volt kimutatható a reakcióelegyből. Trietil-amin nélkül csak 5%-os termeléssel sikerült előállítani a sztilbént, ez igazolja a Heck-reakcióra általánosan elfogadott mechanizmust, mely szerint a keletkező hidrogén-halogenid semlegesítéséhez sztöchiometrikus mennyiségű bázist kell a reakcióelegyhez adni, különben a katalizátor elveszíti az aktivitását, mivel a hordozón lévő bázikus helyeket elfoglalja a reakció során keletkező hidrogén-halogenid. Pd^0/MgLaO helyett $\text{Pd}^{2+}/\text{MgLaO}$ katalizátorral elvégezve a reakciót a termelés 44%-ra esett

vissza, ami megegyezik az irodalomban leírtakkal [208], miszerint heterogén rendszerekben a Pd^0 az aktív ágens. Az oldószer döntő hatással volt a termelésre, a DMF helyett toluolt használva **60a** mindössze 22%-os termeléssel, de szintén szelektíven keletkezett.

Az aril-halogenidekkel végrehajtott palládiumkatalizált szén-szén kapcsolási reakciók esetében fontos szempont az is, hogy a viszonylag drága, nehezebben hozzáférhető aril-jodidok helyett bromidokkal vagy kloridokkal is végbemegy-e a reakció. Megvizsgáltuk tehát a brómbenzol és a sztírol reakcióját a jódbenzolra kidolgozott körülmények között. Brómbenzollal lassabb volt a reakció, de a reakcióidőt 10 órától 20 órára növelve magasabb, 67%-os termelést értünk el (38. táblázat). Klórbenzollal viszont még 25 óra után is csak 19%-os termeléssel keletkezett az (*E*)-sztílbén. A reakció szelektivitása nem változott, a lehetséges termékek közül továbbra is csak az *E* konfigurációjú 1,2-szubsztituált olefin keletkezett.

38. táblázat: A különböző aril-halogenidek reaktivitása

		
58	59	60a
57	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a
	10	95
	10	11
	20	67
	25	19

^a Preparatív termelés.

Elvégeztük a reakciót különböző szubsztituált bróm- és klórbenzolokkal is. Az eredményeket a 39. táblázat mutatja be. Az aktivált halogenidek, például a 4-bróm-acetofenon, 4-klór-acetofenon, vagy a 4-klór-benzaldehid jobb eredményt adtak. Az elektrondonor csoportot tartalmazó vegyületek, például a *p*-bróm-toluol esetében a termelés alacsonyabb volt, de még a szterikusan gátolt 2-metil-6-bróm-fenol is 66%-os termeléssel szolgáltatva a várt terméket. Jelentős szterikus hatás nem volt megfigyelhető, a 2- és 4-bróm-acetofenon, illetve a 2- és 4-klóracetofenonnal kapott termelések nem tértek el jelentősen egymástól. Az eredmények alapján tehát arra lehet következtetni, hogy az elektronikus faktorok játsszák a döntő szerepet ebben a reakcióban.

39. táblázat: Heck-reakció Pd⁰/MgLaO katalizátorral aril-halogenidek és sztirol között

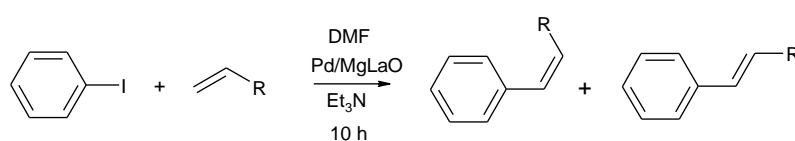
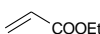
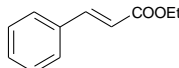

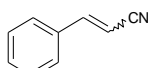
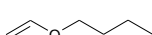
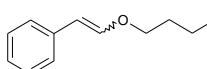

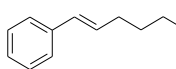
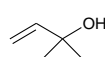
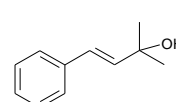
58	60		Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a
	b		20	90
	c		20	95
	d		20	73
	e		20	66
	b		20	72
	c		20	70
	f		20	71
	g		20	69

^a Preparatív termelés.

Vizsgáltuk a Pd⁰/MgLaO katalizátor hatékonyságát más telítetlen vegyületek, (akrilátok, butil-vinil-éter és 1-hexén) reakciójában is. A jódbenzol és sztirol reakciójában tapasztalt sztereoszelektivitással szemben ezekben a kísérletekben néhány esetben az *E* és *Z* izomer keverékét kaptuk (40. táblázat). Az elágazó terméket egyik esetben sem tudtuk kimutatni.

A reakciókat a sztirolra kidolgozott reakciókörülmények között végeztük. Valamennyi esetben sikerült a várt kapcsolt terméket (**61**) előállítani jó, illetve kiváló termeléssel (40. táblázat). Az *E/Z* izomerek arányát az ¹H NMR-spektrum csatolási állandója alapján határoztuk meg.

40. táblázat: Heck-reakció jódbenzol és olefinek között Pd⁰/MgLa jelenlétében

				
58a	43	(Z)-61	(E)-61	
43	61		Termelés (%)	<i>E:Z^a</i> arány
	a		75	100:0
	b		80	81:19
	c		96	50:50
	d		75 ^b	100:0
	e		80	100:0

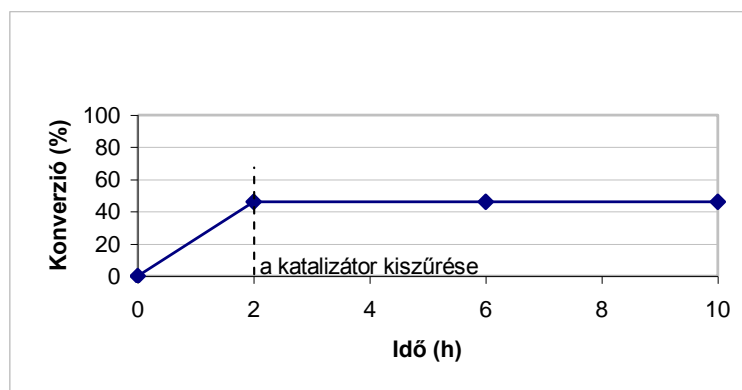
^aAz ¹H NMR spektrumból meghatározva^bReakcióhőmérséklet: 60 °C

Hordozós fémkatalizátorok használata esetén előfordul, hogy a fém a reakció körülményei között leoldódik a hordozó felületéről, és tulajdonképpen homogén fázisú reakció játszódik le. Ez hátrányos lehet abból a szempontból, hogy a beoldódó fém szennyezheti a terméket, illetve ennek elkerülése érdekében a reakcióelegy feldolgozása bonyolultabbá válhat. Vizsgálatokat végeztünk tehát annak eldöntésére, hogy esetünkben a reakció valóban heterogén fázisú-e.

A reakcióelegyből kiszűrt katalizátor palládiumtartalma az ICP-OES vizsgálat alapján nem változott. Ez azonban még nem elegendő bizonyíték a reakció heterogén voltára. Megfigyelték ugyanis, hogy egyes reakciókban a fém a reakció során beoldódik a közegbe, majd a reakció végén ismét kicsapódik a hordozó felületére. A jelenséget bumeráng-effektusnak nevezték el [209]. Ennek a kizárására a forró szűrés teszt (hot filtration test) alkalmas. A teszt lényege, hogy a reakcióelegyből egy bizonyos idő eltelte után a katalizátort forrón kiszűrjük, majd a szűrletet tovább reagáltatják a reakció hőmérsékletén, és figyelik a konverzió változását.

A tesztet jódbenzollal és sztirollal hajtottuk végre a kidolgozott reakciókörülmények között. Két óra reakcióidő után a katalizátort forrón kiszűrtük, majd a szűrletet tovább reagáltattuk 80 °C-on. A katalizátor kiszűrésekor kivett mintában a konverzió az ¹H NMR vizsgálat alapján 46% volt. A továbbreagáltatott szűrletből vett minták vizsgálata azt mutatta, hogy ezután a konverzió nem változott (44. ábra). Ez bizonyítja, hogy a Pd⁰/MgLaO katalizátor valóban heterogén katalizátor a Heck-reakcióban, hiszen az irodalmi leírások

szerint 10^{-8} mól palládium az oldatfázisban már elegendő ahhoz, hogy a reakciót fenntartsa [210].



44. ábra: A forró szűrés teszt

A heterogén katalitikus reakciók egyik fontos jellemzője a katalizátor újrafelhasználhatósága. Megvizsgáltuk, hogy a Pd^0/MgLaO katalizátor milyen aktivitással rendelkezik az ismételt használat során. A jódbenzol és sztirol reakciójából kiszűrt katalizátort hexános mosás, majd szobahőmérsékleten, levegőn történő szárítás után ismét reakcióba vittük. Az első, második, harmadik és negyedik használat során rendre 95, 95, 93 és 90% termelést értünk el, vagyis a katalizátor jó eredménnyel többször újra használható. A katalizátor nem érzékeny a levegő nedvességtartalmára, a tárolásához sincs szükség inert atmoszféra.

Összefoglalás

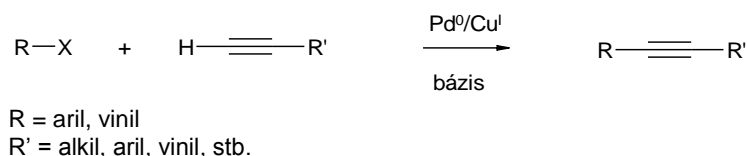
A magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt palládium katalizátor jelenlétében sztirol és aril-halogenidek reakciójában a lehetséges termékek közül csak az *E*-1,2-difeniletilén keletkezett. Más olefinekkel az *E*- és *Z*-izomer különböző arányban keletkezett. A halogenidek reaktivitása megfelelt a várt jodid, bromid, klorid sorrendnek. A reakcióban nem volt szükség ligandumra. A forró szűrés teszt segítségével igazoltuk, hogy a reakció valóban heterogén. A katalizátor többször újrafelhasználható volt aktivitása számottevő csökkenése nélkül.

4.1.4 A Sonogashira-reakció vizsgálata^{D17}

Előzmények

A Sonogashira-reakció alkinek és aril-, illetve vinil-halogenidek palládiumkatalizált reakciója [211]. A reakcióban palládium katalizátor, valamint réz (leggyakrabban réz(I)só) kokatalizátor jelenlétében új $\text{C}(\text{sp})\text{-C}(\text{sp}^2)$ kötés alakul ki. A módszerrel számos fontos vegyületet [212], heterociklusokat [213] lehet előállítani, de jól használható természetes

anyagok és gyógyszerhatóanyagok szintézisében is [214]. A réz az alkinból réz-acetilidet képez, így segíti elő a reakciót. Hátránya viszont, hogy katalizálja az alkinek homokapcsolását (Glaser-típusú reakció [215]), és az így kapott bisz-acetilének általában nehezen távolíthatók el a termék mellől. A réz-acetilidek robbanásveszélyesek [216], a réz(I)-sók érzékenysége miatt pedig a reakciókat általában inert atmoszférában kell végrehajtani. Mindezek alapján tehát rézmentes eljárások kidolgozásának nagy gyakorlati jelentősége lehet. Leírtak több homogén katalitikus, rézmentes eljárást, de kutatásaink idején csak kevés heterogén katalitikus módszerről jelent meg közlemény az irodalomban [217].



45. ábra: A Sonogashira-reakció általános sémája

Eredmények

A Heck-reakcióra kidolgozott reakciókörülmények között, az acetilénkomponenst 20 mol% feleslegben alkalmazva vizsgáltuk a Pd⁰/MgLaO katalizátor alkalmazhatóságát a Sonogashira-reakcióban. A reakciók a várt eredményt hozták, a legjobb termelést aril-jodidokkal sikerült elérni. Brómvegyületek esetén hosszabb reakcióidő esetén is csak mérsékeltebb termeléssel sikerült a kívánt vegyületeket előállítani. Klórvegyületek esetén még hosszabb reakcióidővel is csak közepes termelést kaptunk. A propargilalkohol és jódbenzol reakciójában a gyengébb preparatív termelés oka az volt, hogy a terméket a DMF-ből nehezen lehetett kinyerni. A reakció a vékonyrétegekromatográfiás elemzés szerint kvantitativé végbement, de a terméket a reakcióelegyből csak többszörös extrakcióval tudtuk elkülöníteni. A hidroxicsoport tetrahidropiránil-csoporttal történő védésével ezt csak kismértékben lehetett kompenzálni (41. táblázat). A szubsztituensek hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy az elektronszívók növelik, az elektronküldők pedig csökkentik a termelést. Sztérikus hatás nem volt megfigyelhető, az *orto*- és *para*-származékok gyakorlatilag ugyanazt a termelést adták.

Vizsgáltuk a katalizátor újrafelhasználhatóságát. A reakcióelegyből visszanyert katalizátor harmadszorra 85%-os termeléssel adta fenilacetilén és jódbenzol reakciójában a difenil-acetilént. Megvizsgáltuk az újrafelhasználás előtt a katalizátor palládiumtartalmát is. Az ICP vizsgálat nem mutatott jelentős különbséget az eredeti és az újrafelhasznált katalizátor palládiumtartalma között. Elvégeztük a forró szűrés tesztet is. A katalízis ez esetben is valódi heterogén katalízisnek bizonyult, a szűrlet a katalizátor nélkül nem reagált tovább.

41. táblázat: Sonogashira-reakció Pd⁰/MgLa jelenlétében

62	58	63	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a
		a	10	90 (85) ^b
		b	20	70
		c	20	74
		d	10	81
		a	24	64
		e	20	60
		f	20	86
		g	20	84
		h	20	82
		a	24	22 (28) ^c
		f	24	55
		g	24	63
		i	24	68
		h	24	67

^a Preparatív termelés.^b Harmadszor használt katalizátor^c 3,7 mol% Pd

Összefoglalás

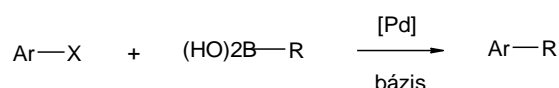
A magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt palládium réz kokatalizátor és ligandum nélkül is alkalmas katalizátornak bizonyult alkinek és aril-halogenidek Sonogashira-kapcsolásában. A halogenidek reaktivitása követte a klasszikus jodid, bromid,

klorid sorrendet. A katalizátor aktivitása csökkenése nélkül többször újrafelhasználható volt. Forró szűrés tesztel igazoltuk, hogy a reakció valóban heterogén katalízissal játszódik le.

4.1.5 A Suzuki-Miyaura-kapcsolás^{D18}

Előzmények

A palládiumkatalizált szén-szén kapcsolási reakciók harmadik, igen gyakran használt típusa az aril-halogenidek és szerves bórsavak között lejátszódó Suzuki-Miyaura-reakció [218]. Ez az egyik legismertebb eljárás nem szimmetrikus biarilvegyületek előállítására. Az eljárás népszerűsége folyamatosan nő, mert a szerves bórvegyületek levegőn stabilak, nem érzékenyek a nedvességre, viszonylag alacsony a toxicitásuk, és használatukkal enyhe reakciókörülmények között is jó eredményt lehet elérni. Az irodalomban ismertetett eljárásokban alkalmaznak szerves oldószereket és vizet is, de leírtak a két oldószer keverékében végrehajtott reakciókat is. Bázisként gyakran használnak szervesetlen bázisokat (pl. nátrium-hidroxid, kálium-karbonát, kálium-foszfát, nátrium-bikarbonát) [219]. Ezek a bázisok a reakció első lépésében a bórsavból borát sókat képeznek.



46. ábra: A Suzuki-Miyaura-reakció általános sémája

Eredmények

Mindezek figyelembe vételével vizsgáltuk a Pd⁰/MgLaO katalizátor alkalmazhatóságát a jódbenzol és fenilboronsav között lejátszódó reakcióban. A trietil-amin ebben a reakcióban nem bizonyult megfelelő bázisnak, szilárd kálium-karbonáttal viszont kiváló eredményt értünk el. Megállapítottuk, hogy izopropanol-víz és etanol-víz elegyben a várt bifenil gyorsan és jó termeléssel keletkezik, de ugyanilyen jó eredményt értünk el tiszta etanolban is, ezért a további kísérleteinket ezzel végeztük. Szobahőmérsékleten nem történt reakció. A palládium mennyiségét 1,5 mol%-ról 0,7 mol%-ra csökkentve a termelés csökkent.

Az eredmények alapján végeztük el a reakciót fenilboronsavval és különböző aril halogenidekkel. A reflux hőmérsékleten, 1,4 mol% Pd jelenlétében végrehajtott reakciók eredményét a 42. táblázat mutatja.

42. táblázat: A Suzuki-Miyaura-reakció optimalizálása

c1ccccc1I (58a) + Oc1ccccc1B(O)O (64a) $\xrightarrow{\text{Pd/MgLaO}}$ c1ccccc1-c2ccccc2 (65a)

Bázis	Oldószer	Reakcióidő (óra)	Hőmérséklet (°C)	Termelés (%) ^a
Et ₃ N	IPA-H ₂ O (5/1)	1	80	-
K ₂ CO ₃	IPA-H ₂ O (5/1)	5	80	99
K ₂ CO ₃	IPA-H ₂ O (5/1)	1	80	99
K ₂ CO ₃	EtOH-H ₂ O (5/1)	1	78	99
K ₂ CO ₃	EtOH-H ₂ O (5/1)	1	25	-
K ₂ CO ₃	EtOH	1	78	99 (91) ^b (97) ^c

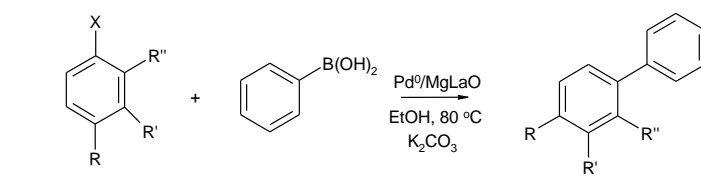

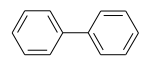

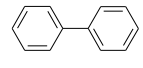
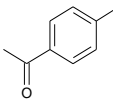
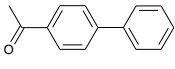
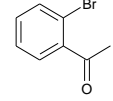
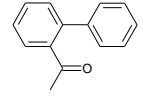
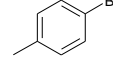
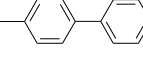
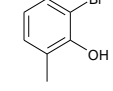
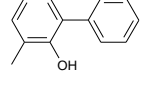
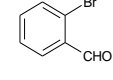
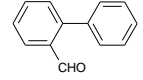

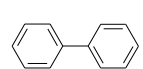
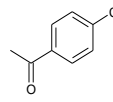
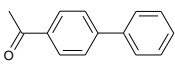
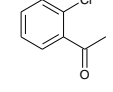
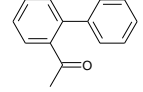
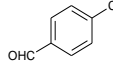
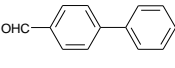
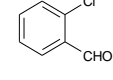
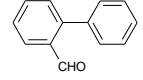
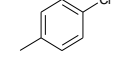
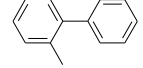
^aPreparatív termelés^b0,7 mol% katalizátorral^cA katalizátor újrafelhasználása

Az optimált körülményekkel elvégeztük a reakciót különböző aril-halogenidekkel. A Heck- és Sonogashira-reakcióhoz hasonlóan a halogenidek reaktivitásbeli különbsége (jodid > bromid > klorid) itt is megmutatkozott, bár a különbség mértéke nem volt olyan jelentős, mint a másik két reakciónál, hiszen még klórbenzollal is 60% feletti termelést értünk el rövid reakcióidő alatt. Az aromás gyűrűn levő elektronszívó csoportok (CHO, COCH₃) segítették a reakciót. De még az elektronszívó csoportot tartalmazó aril-halogenidek esetén is általában 60% felett volt a termelés. Sztérikus hatásokra a reakció nem volt érzékeny, az *orto*-szubsztituált aril-bromidokkal és aril-kloridokkal szintén jó eredményt kaptunk.

A többi tanulmányozott palládiumkatalizált szén-szén kapcsolási reakcióhoz hasonlóan ebben az esetben is vizsgáltuk, hogy valóban heterogén reakció történt-e. Jódbenzol és fenilboronsav reakcióját állítottuk le 30 perc után, majd folytattuk a szilárd anyag kiszűrése, és a kálium-karbonát visszapótlása után. A forró szűrés teszt azt mutatta, a katalizátor kiszűrése után a reakció nem ment tovább, tehát ez esetben is heterogén katalízissal zajlott le a folyamat.

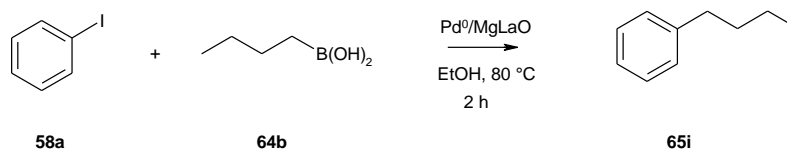
A katalizátor visszanyerése ebben az esetben kicsit bonyolultabb volt, mint az előző két reakció esetén, hiszen itt a szilárd szervesetlen sókat el kellett választani a katalizátortól. A reakcióelegyből kiszűrt szilárd anyagból a sókat vízzel mostuk ki, majd a maradékot szárítottuk. A visszanyert katalizátor a jódbenzol és fenilboronsav reakciójában 97%-os termeléssel nyertük a bifenilt.

43. táblázat: Aril-halogenidek és fenilboronsav Suzuki-Miyaura-reakciója

				
58	64a	65	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a
	a		1	99
	a		1,5	97
	b		1,5	98
	c		1,5	97
	d		1,5	83
	e		2	72
	f		1,5	88
	a		1	65
			3	71
			6	71
	b		2	96
	c		2	97
	g		2	83
	f		2	83
	h		4	59

^a Preparatív termelés.

Alifás bórvegyülettel, a butilboronsavval viszont csak gyenge, 37%-os termeléssel tudtuk a várt butilbenzolt előállítani.



47. ábra: Jódbenzol és butilboronsav reakciója

Összefoglalás

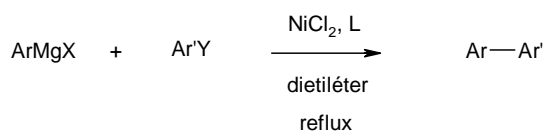
A fenilboronsav aril-halogenidekkel a magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt palládium jelenlétében kiváló termeléssel szolgáltatta a megfelelő bifenilszármazékokat a Suzuki-Miyaura-reakcióban. A Heck- és a Sonogashira-reakcióhoz hasonlóan a kapcsolás gyorsan és egyszerűen végbement, a reakcióelegy feldolgozása is hasonlóan egyszerű volt. A forró szűrés teszt igazolta, hogy a reakció valóban heterogén katalitikus folyamat. A katalizátor ez esetben is újrafelhasználható volt aktivitása számottevő csökkenése nélkül.

4.2 A Kumada-kapcsolás^{D19}

Előzmények

A magnéziumorganikus vegyületek reakcióját karbonilvegyületekkel először Barbier vizsgálta [220]. A reakciót munkatársa, Grignard fejlesztette tovább [221], Nobel-díjjal elismert munkássága is hozzájárult ahhoz, hogy az eljárás mára fontos, ipari méretben is alkalmazott szintetikus módszerré vált. Az elmúlt évtizedek során az eljárás számos változatát fejlesztették ki. Kharasch vizsgálta különböző fémsók hatását a Grignard-vegyületek kapcsolási reakciójára gyenge reaktivitású aril-halogenidekkel [222]. Megállapította, hogy brómbenzol és 4-bróm-toluol reakciójában a homokapcsolt termékek keletkezése a meghatározó, és leírta, hogy polimer típusú melléktermékek (terfenil, stb.) is keletkeznek. A reakcióra redox mechanizmust feltételezett. A legjobb katalizátornak a vízmentes kobalt-kloridot találta, de a nikkel-klorid és a vas(III)-klorid is mutatott aktivitást.

Kumada és munkatársai Grignard-reagensek kapcsolását vizsgálták homogén, nikkel-foszfin (főként kétfogú foszfin) komplexek által katalizált reakcióban [223]. A reakció mechanizmusára tett javaslatuk hasonlít a mai fémkatalizált szén-szén kapcsolási reakciókra leírt mechanizmusra. A nikkel mellett aril-jodid kapcsolókomponens esetén a palládium is aktívnak bizonyult. Más ligandumokat is kipróbáltak, Corriu például acetilacetonátokat használt (Kumada-Corriu kapcsolás) [224]. Később sikerrel alkalmaztak vas(III)-acetilacetonát komplexet is [225], és az elmúlt években több új vaskatalizált reakciót írtak le [226].



L: ligand, pl. dppe

48. ábra: A Kumada-reakció általános sémája

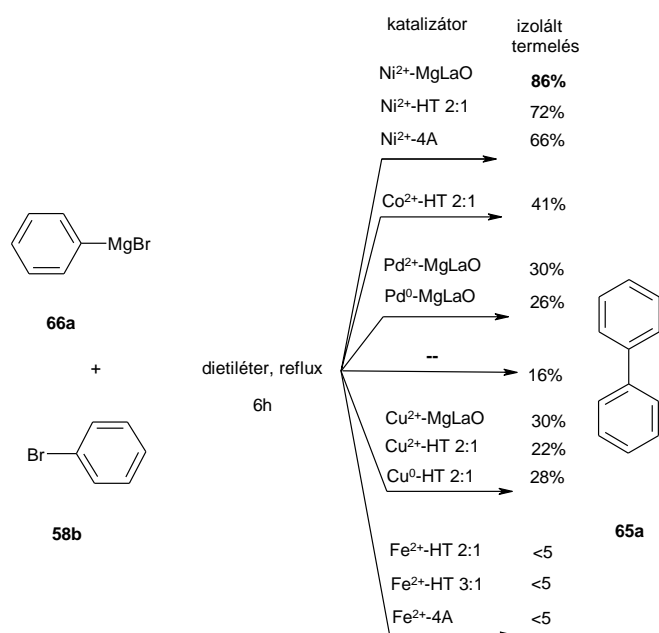
A homogén katalitikus eljárások ismert hátránya, hogy a fém, sőt, esetleg a ligandum is szennyezheti a terméket, ami főként a gyógyszeripari szintézisek esetén elfogadhatatlan, ez esetben is indokolta a vizsgálatokat heterogén katalitikus módszerek kifejlesztésére.

Lipshutz aktívszén-hordozós nikkeltkatalizátort próbált ki. Jó eredményt kapott még aril-kloridokkal is, de csak ekvimoláris mennyiségű LiBr jelenlétében [227]. Emellett jelentős mennyiségű trifenilfoszfánt is kellett adni a reakcióelegyhez a termelés növelése, valamint a homokapcsolt termék mennyiségének csökkentése érdekében. Styring nikkkel-kelátkomplext kötött Merrifield-gyantához, és ezt a módosított gyantát használta katalizátorként [228]. Eljárása hátránya, hogy a jó termeléshez 3 mól Grignard-vegyületre volt szükség. Richardson nikkkel(II)-acetylacetonát komplexet használt polimerhez kötött etán-1,2-diamin, illetve módosított mezopórusos szilikagél hordozón [229]. Azt találta, hogy a katalitikus hatást a reakcióelegybe beoldódó nikkkel okozza.

Eredmények

Mindezek figyelembe vételével érdemesnek tűnt megvizsgálni, hogy a kutatócsoport által kifejlesztett hordozós fémkatalizátorok használhatók-e a Kumada-kapcsolásban. Négy különböző hordozót vizsgáltunk: Mg-Al 2:1 és 3:1 hidrotalcit (HT 2:1 és 3:1), Mg-La vegyes oxid (MgLaO), és 4 Å molekulaszita (4A). Az ezekre felvitt fémionok (Pd, Co, Cu, Ni, Fe) katalitikus hatását vizsgáltuk fenilmagnézium-bromid és brómbenzol reakciójában (49. ábra). A katalizátorok előállításához a hordozókat az adott fém sók ioncserélt vizes oldatával kezeltük, a palládium(0) és réz(0) katalizátor esetén a kétértékű fém tartalmú katalizátort hidrazinnal redukáltuk.

A reakciókat 10 mmól Grignard-reagens és brómbenzol, valamint 0,2 g katalizátor jelenlétében hajtottuk végre, dietiléterben 6 órán át forralva az elegyet. A várakozásnak megfelelően a fémionok többsége katalizálta a reakciót, különböző mértékben. A legaktívabbnak a nikkkel bizonyult, míg a vas esetén főtermékként a bifenil helyett 1,1-difenil-etanolt kaptunk, ami valószínűleg a fenilmagnézium-bromid és az oldószer dietiléter között lejátszódó reakcióban képződött. A katalizátor nélküli reakcióban kimutatott 16 % termék magyarázata az, hogy a Grignard-vegyületek hajlamosak gyökös típusú önkapcsolásra. Még a kereskedelmi forgalomban kapható Grignard-oldatok is tartalmaznak több-kevesebb homokapcsolt terméket.



49. ábra: A különböző katalizátorok hatása fenilmagnézium-bromid és brómbenzol reakciójában

Vizsgáltuk a hordozó hatását (44. táblázat). A vízmentes nikkell-kloriddal végrehajtott reakcióval Kharash módszerét reprodukáltuk. A legjobb eredményt a magnézium-lantán vegyes oxid hordozóval értük el. A két oxid külön gyengébb eredményt adott. A nikkell nélküli hordozó esetén csak a Grignard-vegyület önkapcsolása ment végbe.

44. táblázat: A hordozó optimálása

Katalizátor	Termelés(%) ^a
vízmentes NiCl ₂ ^b	67
Ni ²⁺ -MgLaO	86
Ni ²⁺ -HT 2:1	72
Ni ²⁺ -HT 2:1 (kalcinált)	26
Ni ²⁺ -4A	66
Ni ²⁺ -MgO	67
Ni ²⁺ -La ₂ O ₃	66
MgLaO	18

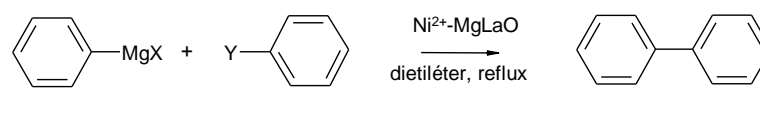
^a Izolált termelés, a termék tisztaságát GC-MS segítségével ellenőriztük

^b 4 % fém (Kharasch módszere)

Vizsgáltuk a szükséges fém mennyiségét, valamint az optimális reakcióidőt. Megállapítottuk, hogy a legjobb eredményt 0,16 mol% katalizátormennyiségnél érhető el. Az irodalomban 0,3 [223] és 3 mol% [230] közötti mennyiségeket adtak meg, ráadásul heterogén rendszerről lévén szó, a katalizátor eltávolítása a reakcióelegyből egyszerűen megoldható. A reakcióidőt vizsgálva azt találtuk, hogy 3 óra után a konverzió nem nőtt.

Az aromás gyűrűhöz kapcsolódó halogenid minősége nagymértékben befolyásolta a reaktivitást. Fenilmagnézium-bromid és jódbenzol reakciójában gyakorlatilag kvantitatív termeléssel ment a reakció, brómbenzollal is jó termelést értünk el, míg klórbenzol esetén még hosszabb forralás után is csak közepes volt az átalakulás. Mindez megfelel a halogének általános reaktivitásának.

45. táblázat: A halogén minőségének a hatása

		
66	58	65a
X	Y	Konverzió (%) ^a
Br	Cl	50 (51) ^b
Br	Br	86
Br	I	99
I	I	94

^aGC-MS alapján
^b18 h reakcióidő után

A homokapcsolás vizsgálata során elért eredmények alapján elvégeztük különböző aril-halogenidek keresztkapcsolását. Mivel a Grignard-vegyület elkerülhetetlen önkapcsolása fogyasztja az első aril-halogenidet, az R¹-komponenst feleslegben adtuk az R²-höz képest. Ez a melléreakció fogyasztja a magnéziumot is, ezért azt is feleslegben kellett adni. Mindezek figyelembe vételével 13,5 mmól brómbenzol, 11,5 mmól magnézium, majd 10 mmól *p*-tolil-bromid reakciójában, 10 ml dietiléterben, a kapcsolást 0,2 g katalizátor jelenlétében végezve 86% izolált termeléssel állítottuk elő a 4-metil-bifenilt. Az R²-homokapcsolt termék nem keletkezett, a célvegyület mellett csak az R¹-homokapcsolt bifenilt kaptuk meg mintegy 15% mennyiségben. A kidolgozott eljárással elvégeztük a kapcsolási reakciót különböző aril-bromidokkal (46. táblázat).

A fenilmagnézium-bromid általában jó eredménnyel szolgáltatta a várt terméket, kivéve az *o*-trifluormetil-brómbenzollal végrehajtott kapcsolást. Az *o*-trifluormetil-brómbenzol általában gyenge eredményt adott. A *p*-bróm-anizolból készült Grignard-reagens rossz termelést adott, a brómanizolt kapcsolókomponensként használva ugyanakkor közepes eredményt értünk el. Ennek oka az lehet, hogy a *p*-bróm-anizol esetén a Grignard-reakció nem volt teljes, vélhetően a metoxi-csoportok komplexképző hatása miatt. A táblázat adatai azt mutatják, nem mindegy, hogy keresztkapcsolás esetén melyik aril-halogenidből készítjük el a Grignard-reagenst, és melyiket használjuk második kapcsolókomponensként.

46. táblázat: A keresztkapcsolási reakciók aril-bromidokkal^a

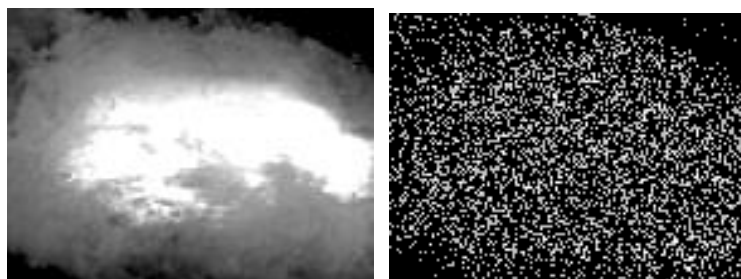
58	66	58	67
R ¹	R ²	67	Termelés (%) ^b
H	<i>p</i> -Me	a	86
H	<i>o</i> -OMe	b	73
H	<i>m</i> -OMe	c	81
H	<i>p</i> -OMe	d	83
H	<i>o</i> -CF ₃	e	23
H	<i>m</i> -CF ₃	f	78
H	<i>p</i> -CF ₃	g	84
<i>p</i> -Me	<i>o</i> -CF ₃	h	25
<i>p</i> -Me	<i>m</i> -CF ₃	i	69
<i>p</i> -Me	<i>p</i> -CF ₃	j	29
<i>p</i> -Me	<i>p</i> -OMe	k	55
<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -Me	l	11

^a13 mmol R¹-aryl-bromid, 11,5 mmol magnézium, 10 mmol R²-aryl-bromid, 0,2 g Ni²⁺-MgLaO katalizátor, 10 ml dietil-éter, 35 °C, 3 h

^bIzolált termelés, a termék tisztaságát GC-MS segítségével ellenőriztük. A nyers termék kb. 15 % R¹-R¹ mellékterméket tartalmazott

Megvizsgáltuk ez esetben is a katalizátor újrafelhasználhatóságát fenilmagnézium-bromid és *p*-bróm-toluol reakciójában. A reakció végén az elegyhez toluolt adtunk, ezután a katalizátor könnyen kiszűrhető volt. A reakcióban keletkező magnézium-bromid egy része a katalizátorral együtt kivált, a többi oldatban maradt, valószínűleg éterát-komplex formájában. A kiszűrt anyagot szárítottuk, majd újra felhasználtuk. Ez esetben az első reakcióban kapott 86%-hoz képest 70%-os termelést értünk el. Ha a kiszűrt anyagból vízzel kimostuk a szervetlen sót, a termelés 58%-ra esett vissza. Elmondható tehát, hogy ebben a reakcióban a katalizátor újrafelhasználhatósága korlátozott volt.

Vizsgáltuk a frissen készített katalizátor tulajdonságait. A magnézium-lantán vegyes oxidot az együttletcsapás módszerével állítottuk elő [150], majd ioncserélt vízben impregnáltuk nikkell-kloriddal. Az így nyert anyag összetétele ICP-MS módszerrel vizsgálva 4,67 tömeg% Ni (0,8 mmol Ni²⁺/g hordozó), 36,6 tömeg% La és 15,7 tömeg% Mg volt. A röntgen-fotoelektron spektroszkópiai (XPS) vizsgálat alapján a felület nikkeltartalma 13,62 tömeg% volt, tehát a nikkell a hordozó szemcsék felületén helyezkedik el. A röntgen pordiagram alapján a katalizátor gyakorlatilag lantán-hidroxid, lantán-karbonát és magnézium-hidroxid keverékének tekinthető. Ezek kristályszerkezetét a katalizátoron jelen levő nikkell nem befolyásolta. A pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálat azt mutatta, hogy a katalizátor szemcseméret-eloszlása meglehetősen heterogén volt, a szemcsék nagy része az 5 - 50 µm mérettartományban volt. Az energiadiszperzív röntgenspektrometria (EDS) felvétel alapján megállapítható, hogy a nikkell egyenletesen helyezkedett el a hordozó szemcsék felületén (49. ábra).



49. ábra: Egy katalizátorszemcse SEM képe 4000x nagyítás mellett (balra) és a nikkell felületi eloszlása a szemcsén (jobbra)

Összefoglalás

Eljárást dolgoztunk ki szubsztituált bifenilek előállítására magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt nikkell(II) katalizátor segítségével aril-halogenidek Kumada kapcsolásával. A termelés erősen függött attól, hogy melyik aril-halogenidből készítettük el a Grignard-reagenst, és melyiket használtuk kapcsolókomponensként. A reagensek molarányával sikerült elérni, hogy a második halogénvegyület önkapcsolásából származó melléktermék nem keletkezett, az első halogénvegyület önkapcsolásából származó melléktermék mennyiségét pedig sikerült kb. 15%-on tartani. A katalizátor ebben az esetben nem volt jó hatásfokkal újrafelhasználható,

4.3 Rézkatalizált reakciók vizsgálata

A palládiumkatalizált szén-szén kapcsolási reakciók kifejlesztése mellett az elmúlt években számos más fém katalitikus hatását is átfogóan vizsgálták. A cél ezekben az esetekben is olyan eljárások kifejlesztése volt, amelyek nemcsak laboratóriumi, hanem ipari méretben is alkalmazhatók. A réz az egyik olyan fém, amely szintén számos katalitikus eljárásban használható sikeresen.

4.3.1 Az A^3 -kapcsolás^{D20}

Előzmények

A propargil-aminok fontos szintonok szerves vegyületek, főként különböző N-heterociklusok szintézisében. A szintézisükre leírt hagyományos eljárások közé tartozik például a propargil-halogenidek, -foszfónátok, vagy -triflátok aminálása [231]. Egy másik lehetőség lítium-acetilidek, vagy Grignard-reagensek reakciója iminekkel, illetve származékaikkal [232,233], de ezekben az eljárásokban sztöchiometrikus mennyiségű fémorganikus vegyületre, és nagyon pontosan betartott reakciókörülményekre van szükség, az érzékeny funkciós csoportokat (pl. aldehid) pedig védeni kell. Nem meglepő tehát, hogy új, egyszerű eljárások kifejlesztése nagy gyakorlati jelentőséggel bír. E kutatások során átmenetifém-katalizátorokat fejlesztettek ki a terminális alkin szén-hidrogén kötésének aktiválására, amelyek irídiumot [234], indiumot [235], cinket [236], ezüstöt [237], illetve rezet [238] tartalmaztak.

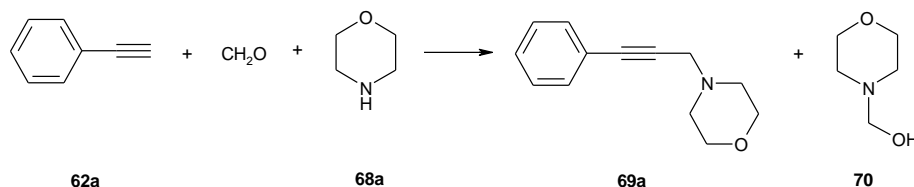
A vegyületcsalád előállításának egyik lehetősége a többkomponensű reakciók közé tartozó A^3 (alkin-amin-aldehid) reakció. Wei és Li egy igen hatékony eljárást publikált a megvalósítására [239], homogén aranykatalízissal, vizes közegben, de a katalizátor drága, nem visszanyerhető, és a reakcióelegy feldolgozása bonyolult. Később heterogén katalitikus módszereket is leírtak, például aranybázisú komplexet [240], ezüst-wolframfoszforsavat [241], szilikagél hordozóhoz [242] vagy USY zeolithoz rögzített réz(I)-vegyületet [243], réz(II)-sót hidroxipatit hordozón [244], valamint N-heterociklusos karbén-réz(I) komplexet szilikagél hordozón [245]. Ezeknek az eljárásoknak a fő hátránya a katalizátor magas ára [241,245], bonyolult előállítása [242,245], a rézvegyület érzékenysége [242,243,245], vagy éppen az újrafelhasználhatóság problémája [243].

Eredmények

Megvizsgáltuk, hogy ki tudunk-e fejleszteni egy olyan egyszerű heterogén rézkatalizátort, amely alkalmas lehet propargil-aminok előállítására az A^3 -reakcióban. Három bázikus hordozót - Mg:La 3:1 vegyes oxid (MgLaO), Mg:Al 2:1 hidrotalcit (HT), és 4 Å molekulaszita (4A) - impregnáltunk réz(II)-kloriddal, ioncserélt vízben (szobahőmérséklet, 12 óra). A katalizátorok fémtartalma 0,85 mmol/g (Cu^{2+} -4A), 0,67 mmol/g (Cu^{2+} -HT 2:1) és

0,77 mmol/g (Cu^{2+} -MgLaO) volt Az így nyert katalizátorokat fenilacetilén, paraformaldehid és morfolin reakciójában teszteltük.

47. táblázat: Katalizátor kiválasztása az A^3 -kapcsoláshoz^a



Katalizátor	Reakcióidő (h)	Termelés ^b (%)
-	24	0 (11)
Cu^{2+} -4A	14	56
Cu^{2+} -4A	24	92
Cu^{2+} -4A ^c	24	90
Cu^{2+} -4A/5 ^d	24	33
Cu^{2+} -HT 2:1	14	12 (26)
Cu^{2+} -MgLaO	24	14 (42)

^a6 mmol fenilacetilén, 5 mmol paraformaldehid, 5 mmol morfolin, 0,5 g katalizátor, oldószer nélkül, szobahőmérséklet, 24 h

^bIzolált termelés, (zárójelben a hidroximetil-morfolin termelése látható)

^cA reakciót 0,2 g katalizátorral végeztük

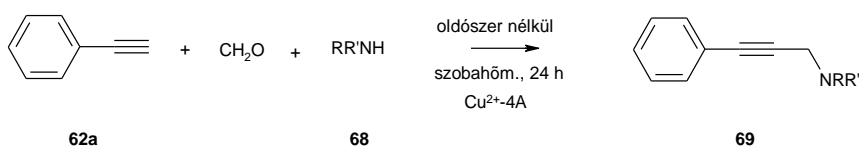
^dAz alapkatalizátorhoz képest 20% Cu

A Cu^{2+} /MgLaO és a Cu^{2+} /HT jelenlétében a reakció főterméke az N-hidroximetil-morfolin (**70**) volt. A Cu^{2+} /4A viszont megfelelőnek bizonyult, oldószer nélkül, 24 óras, szobahőmérsékleten történő kevertetéssel az N-(3-fenilprop-2-inil)morfolin (**69a**) 92%-os preparatív termeléssel keletkezett.

Megvizsgáltuk a 4A hordozóra felvitt más fémek katalitikus hatását is. A termelések minden esetben alatta maradtak a rézzel elért 92%-nak (Fe^{3+} /4A 72%, Pd^{2+} /4A 58%, Co^{2+} /4A 40%, Mn^{2+} /4A 32%, Ni^{2+} /4A 27%, Cr^{3+} -4A 21%, Ag^+ /4A 14%). A kezeletlen 4A 29%-os termeléssel szolgáltatta a terméket.

A kidolgozott reakciókörülményekkel vizsgáltuk különböző alkinek, aldehidek és aminok reakcióját.

Fenilacetilén, formaldehid és szekunder aminok reakciójában, szobahőmérsékleten a várt termékek kiváló-jó termeléssel keletkeztek. Primer amin (butil-amin) esetén a termelés sokkal gyengébb volt (48. táblázat). Nagyobb mennyiségű melléktermék keletkezését nem lehetett kimutatni a reakcióban.

48. táblázat: Fenilacetilén és formaldehid reakciója aminokkal^a

68	69	Termelés ^b (%)
	a	92
	b	96
	c	93
	d	76
	e	72
	f	70
	g	40

^a6 mmol alkin, 5 mmol aldehid, 5 mmol amin, 0,5 g Cu²⁺-4A^bIzolált termelés, a termék tisztaságát GC-MS és ¹H NMR segítségével ellenőriztük

Aromás aminok esetében viszont a várt termék csak nyomokban keletkezett még akkor is, ha a reakcióelegyet 60 °C-ra melegítettük (49. táblázat).




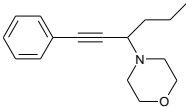

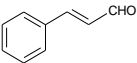

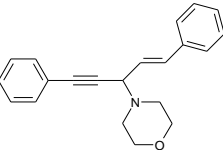
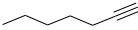

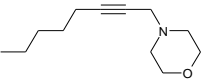
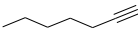
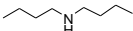




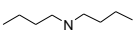


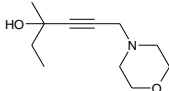
49. táblázat: Fenilacetilén és formaldehid reakciója aromás aminokkal^a

68	69	Konverzió ^b (%)
	h	1 ^c
	i	7

^a6 mmol alkin, 5 mmol aldehid, 5 mmol amin, 0,5 g Cu²⁺-4A, szh., 24 h^bKonverzió GC-MS alapján^c60 °C-on

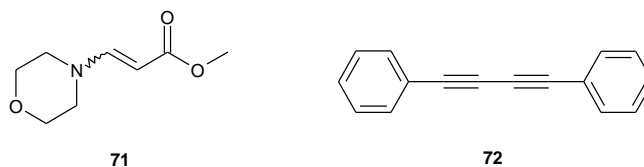
Vizsgáltuk több különböző alkin, alifás aldehidek és aminok reakcióját is.

50. táblázat: További alkinek, aldehidek és aminok reakciója^a

$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C} + \text{R}'-\text{CHO} + \text{R}''\text{R}'''\text{NH} \xrightarrow[\text{szobahőm., 24 h}]{\text{oldószer nélkül}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{R}')(\text{NR}''\text{R}''') \\ \text{62} \qquad \qquad \text{18} \qquad \qquad \text{68} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{69} \end{array} $				
62	18	68	69	Termelés ^b (%)
				98
				99 ^c
	CH ₂ O			2 ^d (27) ^e
	CH ₂ O			4 ^d
	CH ₂ O		-	- ^f
	CH ₂ O		-	- ^f
	CH ₂ O			94 ^c

^a6 mmol alkin, 5 mmol aldehid, 5 mmol amin, 0,5 g Cu²⁺-4A, oldószer nélkül, szobahőm., 24 h^bIzolált termelés, a termék tisztaságát GC-MS és ¹H NMR segítségével ellenőriztük^c2 ml toluolban, 110 °C-on^dKonverzió GC-MS alapján^e2 ml acetonitrilben, 82 °C-on^fA³-kapcsolás helyett az amin az acetilén C≡C kötésére addicionált

Butiraldehiddel a várt termék kvantitatív termeléssel keletkezett. A metil-acetilénkarboxilát hevesen reagált, de nem a várt termék keletkezett, hanem az amin a szén-szén hármas kötésre addicionált (50. ábra, **71**). A reakció ismert az irodalomban, katalizátor nélkül az *E* izomer keletkezik [246]. Néhány esetben oldószer, illetve magasabb hőmérséklet kellett a jó termelés eléréséhez.

**50. ábra:** Melléktermékek az A³-reakcióban

Aromás aldehidek szobahőmérsékleten gyakorlatilag nem reagáltak, az aldehidet vissza lehetett nyerni a reakcióelegyből. A reakciókörülmények változtatásával eljárást dolgoztunk ki az aromás aldehidekkel végzett A³-kapcsolásra. Fenilacetilén, benzaldehid és morfolin reakciójában, forró toluolban, az alkin feleslegét 50%-ra emelve a várt propargil-amin közel kvantitatív termeléssel keletkezett, és a Glaser-típusú fenilacetilén dimer (50. ábra, **72**) keletkezését is sikerült visszaszorítani. A kidolgozott eljárással több aldehidet is reagáltattunk fenilacetilénnel és morfolinnal, jó eredménnyel (51. táblázat).

51. táblázat: Aromás aldehidek A³-kapcsolása fenilacetilénnel^a

18	73	Termelés ^b (%)	18	73	Termelés ^b (%)
		99			70
		96			70
		90			54
		89			

^a7,5 mmol fenilacetilén, 5 mmol aldehid, 5 mmol morfolin, 0,5 g Cu²⁺-4A, 2 ml toluol, 110 °C, 5 h

^bIzolált termelések, a termék tisztaságát GC-MS és ¹H NMR segítségével ellenőriztük

Röntgenfluoreszcencia-vizsgálat alapján a termékek réztartalma 1 ppm alatt volt, tehát a módszerünk használható lehet gyógyszeripari, illetve finomkémiai szintézisekben is.

A katalizátor könnyen és egyszerűen visszaforgatható volt, a használt katalizátort kiszűrtük a reakcióelegyből, majd metil-*tert*-butiléterrel mostuk, és az újrafelhasználás előtt 100 °C-on szárítottuk. Fenilacetilén, paraformaldehid és morfolin reakciójában ugyanaz a

katalizátor az első, második, illetve harmadik ciklusban 92, 89, illetve 81%-os termelést adott.

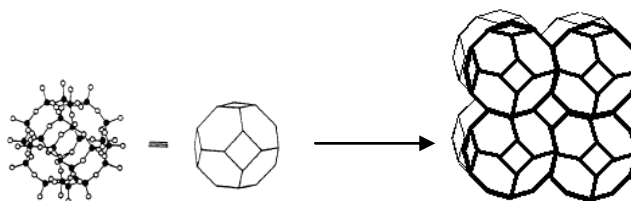
Összefoglalás

A 4A molekulaszita hordozóra felvitt réz(II) kiváló katalitikus hatást mutatott alkinek, aminok és aldehidek többkomponensű reakciójában (A^3 -reakció). Formaldehiddel és alifás aldehidekkel oldószer nélkül, szobahőmérsékleten végrehajtott reakcióban kiváló termeléssel keletkeztek. Aromás aldehidek esetén toluolos forralással sikerült a várt termékeket szintén kiváló termeléssel előállítani. A katalizátor többször újrafelhasználható volt.

4.3.2 A katalizátor vizsgálata

A molekulaszitákat az elmúlt években egyre gyakrabban alkalmazzák különböző szerves kémiai reakciókban, először főként vízmegkötésre, de újabban bázikus katalizátorként is. A 4A nátrium-aluminoszilikát, mesterséges, szodalit egységekből felépülő zeolit (51. ábra). Ezt a zeolitfajtát millió tonnás mennyiségben állítják elő évente [248], számos mosószer adalékanyaga. A molekulaszita közepes bázis. Miután a vízen kívül csak néhány kismolekulájú anyagot képes adszorbeálni, szerves kémiai reakciókban történő felhasználása során nem fenyeget az a veszély, hogy megkötí a terméket a reakcióelegy feldolgozása során. Elsősorban folyadékfázisú szerves kémiai reakciókban használható, ahol a magasabb alumíniumtartalom miatti kisebb hőstabilitás nem okoz problémát. Olcsó, nem mérgező anyag, ami nem ártalmas az egészségre és a környezetre.

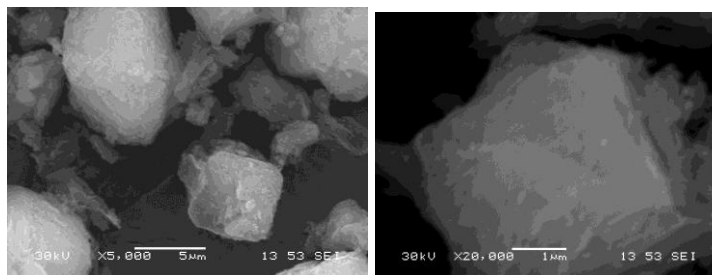
Ezt a zeolitot használtuk katalizátoraink hordozójaként. A zeolit ioncserélt vizes szuszpenzióját kevertettük fémsókkal (általában 5 mmól fémsó/1 g hordozó arányban), majd a kiszűrt anyagot szárítottuk. A kísérletek előtt a víz eltávolítása céljából a katalizátort egy órán át 120-130 °C-on hevítettük.



51. ábra: A szodalit szerkezet kialakulása

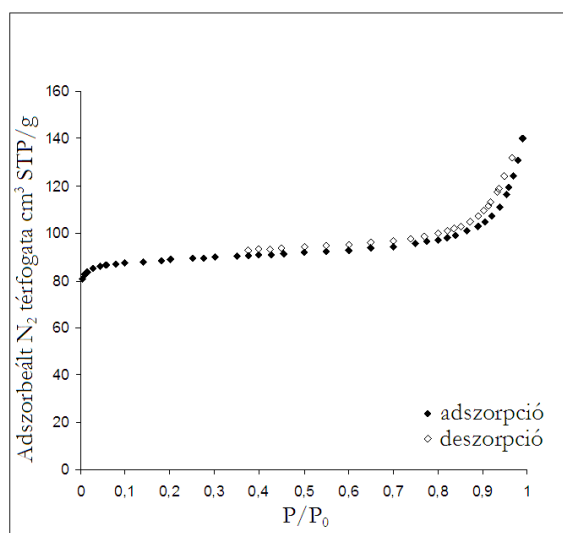
A Cu^{2+} -4A katalizátor fémtartalma ICP-MS alapján 5,09 tömeg% (0,85 mmol Cu^{2+} /g hordozó) volt. A röntgen fotoelektron-spektroszkópiai (XPS) mérés szerint a réz felületi koncentrációja 9,48 tömeg% volt, amiből arra lehet következtetni, hogy a réz nagy része a hordozó felületén helyezkedik el. Ezt alátámasztották a röntgendiffrakciós vizsgálatok is, amely szerint a hordozó jellegzetes diffraktogramja [247] nem változik a rézzel történő impregnálás során.

A katalizátor morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóp (SEM) segítségével vizsgáltuk. A felvételeken jól látható a zeolit kuboktaédes szerkezete (52. ábra). A legtöbb szemcse a 2,5-5 μm -es tartományban található. Az EDS vizsgálat azt mutatta, hogy a réz egyenletesen helyezkedik el a hordozó felületén.



52. ábra: A katalizátor SEM képe 5000x és 20000x nagyítás mellett

A nitrogénadszorpciós vizsgálatok szerint a Cu^{2+} -4A fajlagos felülete BET-módszerrel mérve $361 \text{ m}^2/\text{g}$ -nak adódott, ami lényegesen kevesebb, mint a 4A hordozó $\sim 800 \text{ m}^2/\text{g}$ fajlagos felülete. A pórustérfogat $0,217 \text{ cm}^3/\text{g}$, amely szintén kisebb a hordozó $0,3 \text{ cm}^3/\text{g}$ -os pórustérfogatánál. A mikropórusos térfogat $0,129 \text{ cm}^3/\text{g}$ -nak bizonyult. A nitrogén nem tud behatolni az MS-4A pórusaiba. A magas P/P_0 értékeknél tapasztalt hiszterézis (53. ábra) $25,46 \text{ nm}$ átmérőjű pórusok jelenlétét mutatta (BJH módszerrel becsülve).



53. ábra: A Cu^{2+} -4A N_2 adszorpciós-deszorpciós izotermái

A tiszta 4A bázikus karakterű anyag. Korábbi vizsgálataink szerint 1 g 4A 30 ml vizes szuszpenziójának a pH-ja 10,85 volt. Vizsgáltuk a bázikus helyek változását a rézsóval történő kezelés után. A bázikus helyek meghatározása széndioxid adszorpció-deszorpcióval történt. A 150°C -on történő deszorpció után a 4A és a Cu^{2+} -4A 84°C -nál ($0,123 \times 10^{-3} \text{ mol CO}_2/\text{g}$), illetve 127°C -nál ($0,596 \times 10^{-3} \text{ mol CO}_2/\text{g}$) adott egy-egy csúcsot. Ezek a meglehetősen alacsony deszorpciós hőmérsékletek gyenge bázikus helyeket mutatnak. A

Cu^{2+} ionok jelenléte a bázikus helyek számának növekedését okozta, de azok erősségét nem növelte.

4.3.3 Aldoximok átalakítása nitrillé^{D21}

Előzmények

A különböző nitrilek fontos intermedierek a finomkémiai és gyógyszeriparban. Előállításukra számos eljárás ismert, de ezek általában veszélyes reagenseket, leggyakrabban cianidokat használnak. A különböző aldehidek előállítása egyszerűbb, átalakításuk oximmá jól ismert reakció, ezért az oximok átalakítása nitrilekké, főként aromás aldehidek esetén, jó alternatíva lehet a veszélyes cianidok kiváltására. Az oxim – nitril átalakítást először Gabriel és Meyer vizsgálta még a XIX. század végén [249]. A módszer fontosságát igazolja, hogy azóta számos eljárást írtak le [250]. Néhány különlegesebb példa a közelmúltból: trifenilfoszfán és széntetraklorid [251], trifluorecetsavanhidrid [252], trifluorecetsavanhidrid és piridin [253], káliumcianid fázistranszfer katalizátor jelenlétében [254], trimetil-amin-kéndioxid komplex [255], ftálsavanhidrid mikrohullámú besugárzással [256], különböző szervesetlen reagensek, például szilárd metabórsav [257], vagy vízmentes vas(II)-szulfát [258].

Az elmúlt évtizedekben fémkatalizált eljárásokat is leírtak. Attanasi és munkatársai kobalt-acetát katalizátort használtak [259]. Több átmenetifém-katalizált módszerről is jelent meg közlemény, ezekben ruténium- [260], rénum- [261], platina- [262], gallium- [263], wolfram- és ón- [264], palládium- [265], cink- és indiumvegyületeket [266], illetve komplexeket használtak. Ezeknek a homogén eljárásoknak a hátránya az, hogy a reagensek, ligandumok, illetve maradékaik nehezen választhatók el a terméktől. A fém szennyezheti a terméket, ami elfogadhatatlan a finomkémiai, illetve gyógyszeripari eljárásokban.

Kutatócsoportunk a heterogén katalitikus módszerek kidolgozása során korábban már foglalkozott az oxim – nitril átalakítással. Az eljárásban az Ersorb zeolitot használtuk, mikrohullámú besugárzással kombinálva. A termékek közepes termeléssel keletkeztek, és melléktermékként mindig jelen volt a megfelelő savamid is [267].

Eredmények

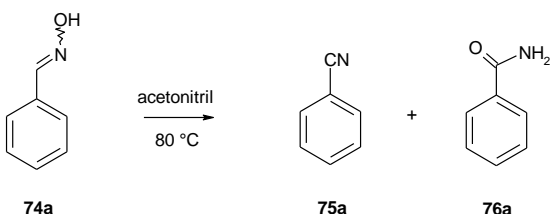
Chang és munkatársai egy ruténiumkomplex mellé 4\AA molekulaszitát is adtak a reakcióelegyhez [260], ezért érdemesnek tűnt megvizsgálni, hogy a molekulaszita-hordozós fémkatalizátoraink segítségével lehet-e megfelelő hozammal oximokból nitrileket előállítani.

Modellreakcióként a benzaldoxim benzonitrillé történő átalakítását választottuk. A reakciót forró acetonitrilben hajtottuk végre. Az eredményeket az 52. táblázatban foglaltam össze.

A Cu^{2+} és a Pd^{2+} kiváló eredményt adott (100, illetve 98%-os konverzió 8 óra alatt), az Ag^+ , Fe^{3+} , Co^{2+} és Ni^{2+} hatástalannak bizonyult (a konverzió nem haladta meg a kezeletlen molekulaszitával kapott, mintegy 17% értéket). Pd^0 jelenlétében szintén gyenge, 26%-os

konverzióval keletkezett a benzonitril. A két kiváló eredményt adó fém közül a réz választottuk a további kísérletekhez, mert a réz esetében a konverzió teljes volt, és benzamidot nem tudtunk kimutatni a reakcióelegyből, míg palládium esetén kb. 2% megjelent az elegyben.

52. táblázat: A katalizátor kiválasztása^a

		
74a	75a	76a
Katalizátor	Konverzió ^b (%)	Termelés (75a) ^b (%)
Cu ²⁺ -4A	100	99
Pd ²⁺ -4A	98	96 (2) ^c
Pd ⁰ -4A	26	26
4A	17	17
Ag ⁺ -4A	17	17
Fe ³⁺ -4A	12	12
Co ²⁺ -4A	10	10
Ni ²⁺ -4A	10	10

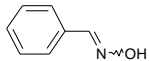
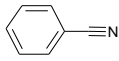
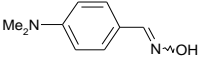
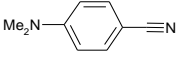
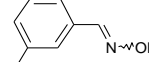
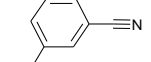
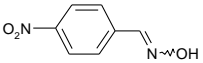
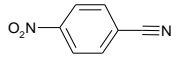
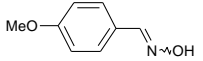

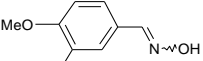
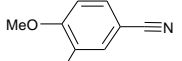
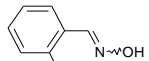
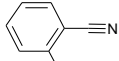
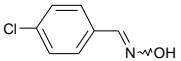
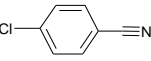
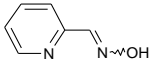
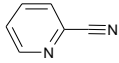
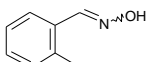
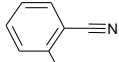
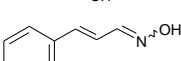
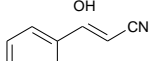
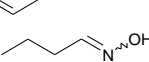
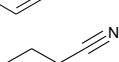
^a1 mmol benzaldoxim, 0,1 g katalizátor, 2 ml acetonitril, 82 °C, 8 h
^bGC-MS alapján
^cA benzamid mennyisége

A további kísérleteket tehát a Cu²⁺-4A katalizátorral végeztük. Az oldószerként használt acetonitril mennyisége meghatározó szerepet játszott a benzamid melléktermék keletkezése szempontjából. A réz mennyiségének növelése pedig csökkentette a szükséges reakcióidőt. Az optimális anyagmennyiségek 5 mmól benzaldoximra számolva 10 ml acetonitril és 0,5 g katalizátor (8,5 mol% réz) voltak. Ilyen molarányok mellett 8 órára volt szükség a teljes konverzióhoz. A réz mennyiségét 42,5 mol%-ra növelve a reakció ugyan 3 óra alatt lejáródott, de a fém mennyiségének növelése nem célszerű, növekedhet az esély a termék fémszennyezésére. Így tehát a további reakciókat 5 mmól oxim és 0,5 g katalizátor jelenlétében, 10 ml acetonitrilben, 8 órás forralással végeztük.

Az aldoximokat a megfelelő aldehid és hidroxilamin-hidroklorid reakciójával állítottuk elő. A reakcióban minden esetben a *szin* és *anti* izomerek keveréke keletkezett, különböző arányban. A két izomer reaktivitásában nem volt különbség, a benzaldoxim (*szin/anti* arány: 95:5) és a butiraldoxim (*szin/anti* arány: 56:44) ugyanazt a termelést adta.

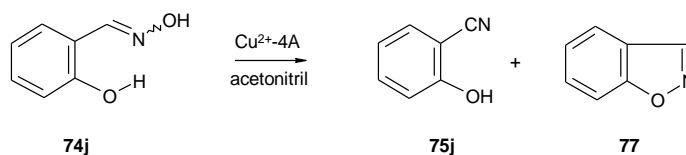
A reakciókban a várt nitrilt általában jó termeléssel kaptuk meg, bár néhány esetben a melléktermék savamid is keletkezett számottevő mennyiségben. Az eredményeket az 53. táblázat tartalmazza. A piridin-2-karballdoxim esetében nem volt teljes a konverzió, a termelés alacsony volt, és meglehetősen sok amid melléktermék keletkezett.

53. táblázat: Aldoximok Cu²⁺-4A katalizált átalakítása nitrillé^a

$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{OH} \xrightarrow[\text{reflux, 8 h}]{\text{Cu}^{2+}\text{-4A}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{N} + \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$					
74		75		76	
74	Konverzió ^b (%)	75	Termelés ^{b,c} (%)	76 ^b (%)	
	100	a		99	0
	100	b		98(91)	1
	100	c		96(90)	4
	100	d		96(87)	4
	100	e		95(88)	4
	100	f		86(78)	14
	100	g		90(82)	10
	100	h		83(76)	17
	87	i		25	62
	15 ^d	j		6	0
	100	l		96(87)	4
	100	m		100	0

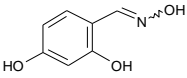
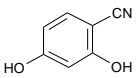
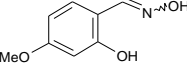
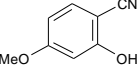
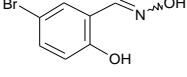
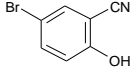
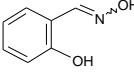
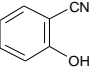
^a5 mmol szubsztituált aldoxim, 0,5 g Cu²⁺-4A, 10 ml acetonitril, 82 °C, 8 h^bGC-MS alapján^cAz izolált termelések zárójelben láthatók, a termék tisztaságát GC-MS és ¹H NMR segítségével ellenőriztük^d9 % Benzizoxazol keletkezett

A 2-hidroxi-benzaldoxim (szalicilaldoxim) reaktivitása nagyon gyengének bizonyult, és a nitril mellett benzizoxazol (**77**) is kimutatható volt a reakcióelegyben (54. ábra). A benzizoxazol keletkezése a szalicilaldoximból ismert az irodalomban, Oláh és munkatársai jó termeléssel kapták gallium-trifláttal katalizált reakcióban [268].

**54. ábra:** A szalicilaldoxim reakciója

Arra gondoltunk, hogy a szalicilaldehid *orto*-hidroxicsoportja és az oxim nitrogén között fellépő hidrogénhíd lehet az oka a gyenge reaktivitásnak, ezért a hidrogénhíd megtörésére különböző bázisokat (K_2CO_3 , $KHCO_3$, KO^tBu , Na_2CO_3 , trietil-amin) adtunk az elegyhez. Trietil-amin esetén a várt nitril kiváló termeléssel keletkezett. A szervetlen bázisok esetén a savamid mennyisége jelentősen megnőtt. Trietil-amin adalékot használva előállítottunk néhány további szalicilsavnitril-származékot (54. táblázat). A savamid melléktermék csak kis mennyiségben keletkezett ezekben a reakciókban, és a benzizoxazol is csak 1-2% mennyiségben sikerült kimutatni. A benzizoxazol egyébként a reakcióelegy szilikagélen végrehajtott oszlopkromatográfiás tisztítása során nitrillé alakult át.

54. táblázat: Szalicilaldoximok Cu^{2+} -4A - katalizált dehidratálása trietil-amin jelenlétében^a

Szalicilaldoxim	Konverzió ^b		Nitril ^{b, c}	Amid ^b (%)
	100		100(98)	0
	100		99(91)	1
	100		99(90)	1
	100		93(85)	7

^a5 mmol szubsztituált szalicilaldoxim, 5 mmol trietil-amin, 0,5 g Cu^{2+} -4A, 10 ml acetonitril, 82 °C, 16 h

^bGC-MS alapján

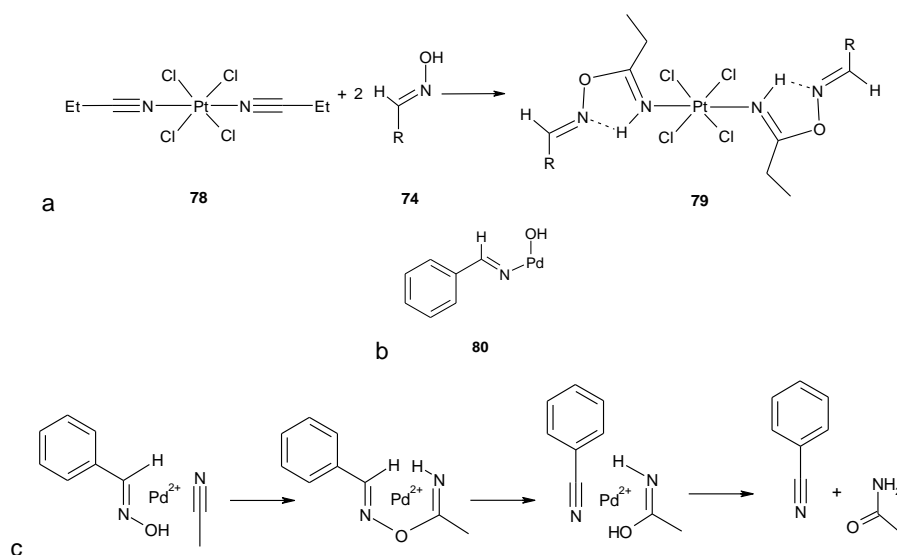
^cAz izolált termelések zárójelben láthatók, a termék tisztaságát GC-MS és ¹H NMR segítségével ellenőriztük

Vizsgáltuk a katalizátor visszaforgathatóságát a benzaldoxim átalakítási reakciójában. A katalizátor ebben az esetben is könnyen elválasztható volt a reakcióelegyből egyszerű szűréssel. Különösebb előkezelés nélkül (szárítás 130-150 °C-on 1 órán át) újra felhasználva a katalizátor tíz cikluson keresztül gyakorlatilag ugyanazt a termelést adta (99% az első ciklusban, 95 a tizedikben).

Az irodalomban ezeknek a reakcióknak a mechanizmusára többféle elképzelést is leírtak a különböző átmeneti fémek esetén [262, 265, 266, 269, 270]. Ezek a javaslatok egy molekula víz átlépését írják le az oximból az oldószerként éppen ezért leggyakrabban használt acetonitril $C\equiv N$ hármass kötésére. Ez legalább ekvimoláris mennyiségű acetamid melléktermék keletkezését eredményezi a reakcióban. A különböző mechanizmusleírásokat kísérleti bizonyítékokkal csak ritkán támasztották alá, ezek is gyakran közvetettek voltak, mint például a katalizátorként használt *transz*-[PtCl₄(EtCN)₂] komplexből (55. ábra, **78**) és az oximból kialakuló intermediér (**79**) egykristály-röntgenfelvétele [262]. Kim több javaslatot is tett a palládiumkatalizált oxim – nitril átalakítás mechanizmusára. Először azt feltételezte, hogy a palládium beékelődik az oxim nitrogén- és oxigénatomja közé **80** intermediert szolgáltatva, amiből palládium- és vízeliminációval alakul ki a nitril [265], de

valószínűbbnek tartotta, hogy az oxim, valamint az oldószer acetonitril komplexet képez a palládiummal, és a hidroxilcsoport és a hidrogénatom átlépése a nitrilcsoportra egy időben megy végbe (55. ábra, c).

Hasonló, komplexképzésen alapuló, egy lépéses vízátadási mechanizmust írtak le palládiumkatalizált oxim – amid [265], ródiumpkatalizált oxim – amid [271], illetve palládiumkatalizált nitril – amid [272] átalakításokban.



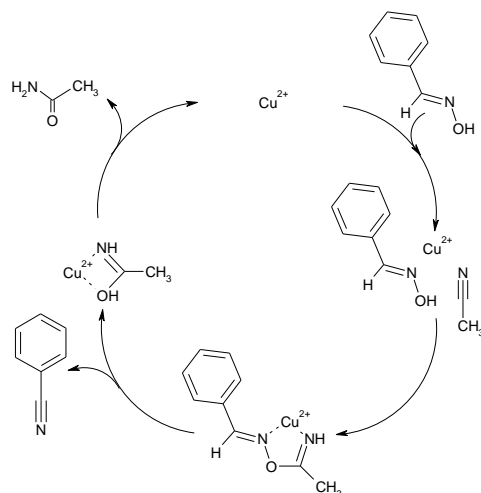
55. ábra: Az oxim – nitril átalakulásra leírt mechanizmusok

Az irodalmi adatok alapján érdemesnek tűnt megvizsgálni a rézkatalizált oxim – nitril átalakulás mechanizmusát. A reakcióelegy GC-MS és ^1H NMR vizsgálatával igazoltuk az acetamid keletkezését a Cu^{2+} -4A katalizátor esetén is. Acetonitril helyett benzonitrilt vagy fenilacetonitrilt használva oldószerként a megfelelő amidok (benzamid, fenilacetamid) keletkezését tapasztaltuk. A mechanizmust az is igazolta, hogy ha az oldószert toluolra cseréltük, a termelés drasztikusan lecsökkent, és a benzamid vált a reakció főtermékévé.

A Kim által leírt beékelődéses mechanizmust [265] cáfolta az általunk végrehajtott reakciókban a Pd^{2+} és Pd^0 katalizátor között tapasztalt reaktivitásbeli különbség. A beékelődéshez ugyanis minden esetben zéróvalens palládiumra van szükség, esetünkben viszont a Pd^0 alapú katalizátor lényegesen rosszabb eredményt adott, mint a Pd^{2+} (ld. 52. táblázat). A fémet nem tartalmazó 4A használata esetén 17% benzonitril keletkezett, ami igazolja a molekulaszita vízelvonó hatását, de azt is, hogy a hatékony reakcióhoz fémre van szükség.

Vizsgáltuk, hogy a reakció valóban koncertikus-e, vagy az oximból először kilép a víz, és keletkezik a nitril. A kilépő víz hidrolizálná az oldószer, illetve termék nitrilt, az amid típusú melléktermékeket eredményezve. A kérdés eldöntésére a katalizátort víz, benzonitril és acetonitril elegyében forraltuk. Reakciót nem tapasztaltuk, tehát az oxim átalakulása nitrillé valóban koncertikus reakcióban játszódik le.

Kísérleteink tehát megerősítették, hogy a rézkatalizált reakció mechanizmusára is az 56. ábrán látható körfolyamat írható le.



56. ábra: Az oxim – nitril átalakulás mechanizmusa Cu^{2+} -4A jelenlétében

Forró szűrés tesztet végeztünk annak eldöntésére, hogy a reakció valóban heterogén-e. A benzaldoxim, katalizátor és acetonitril elegyét 4 órán át reagáltattuk $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on majd a katalizátort kiszűrtük. A konverzió ekkor 43% volt. A szűrletet röntgen-fluoreszcencia spektroszkópiával vizsgáltuk, ami 0,2 ppm rezet mutatott ki. A szűrletet újabb 4 órán át reagáltatva a konverzió 98%-ra nőtt. Ez azt bizonyítja, hogy a réz valamilyen mértékben beoldódott a reakcióelegybe. Miután a termékben a réz mennyisége csekély, valószínűleg az úgynevezett beoldódás-kicsapódás jelenség játszódtott le, vagyis a réz a reakció közben beoldódott az elegybe, majd a katalitikus folyamat végén újra kicsapódott a hordozó felületére.

Összefoglalás

A 4 \AA molekulaszita hordozóra felvitt réz(II) katalizátor segítségével aldoximok kiváló termeléssel alakíthatók át nitrillé acetonitrilben. Szalicilaldoxim-származékok esetén a reakció csak akkor ment végbe, ha az elegyhez trietil-amint adtunk. Kísérletekkel bizonyítottuk a reakció koncertikus mechanizmusát, az oxim és az acetonitril rézkomplexe a reakció intermediere. A forró szűrés teszt alapján megállapítottuk, hogy a reakció nem tisztán heterogén, hanem a réz beoldódik a reakcióelegybe, majd a folyamat végén újra kicsapódik a katalizátor felületére. A katalizátor tízszer újrafelhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül.

4.3.4 Nitrilek átalakítása amiddá^{D22}

Előzmények

A karbonsavnitrilek hidrolízise/hidratálása a megfelelő savamiddá fontos reakció a szerves kémiában. Számos eljárást írtak le a megvalósítására, a legnagyobb méretű ipari folyamat az akrilamid előállítása [273]. A hagyományos eljárásokban különféle savakat, illetve bázisokat írtak le katalizátorként [273]. A leggyakoribb sav a tömény kénsav [274], bázis pedig a kálium-hidroxid [275]. Említésre méltó még a polifoszforsav [276], illetve az újabb eljárások közül az alumínium-oxidra felvitt trifluorecetsav [277]. Ezeknek a módszereknek a legnagyobb hátránya az, hogy a molekula más részei érzékenyek lehetnek savra, lúgra, illetve a hidrolitikus körülményekre. A másik fontos hátrány, hogy a reakcióelegy feldolgozásakor a semlegesítéshez nagy mennyiségű savra, illetve lúgra van szükség.

Az elmúlt évtizedekben átmenetifém-katalizált módszereket is leírtak, melyekben kobaltot [278], molibdént [279], ruténiumot [280], ródiomot [281], palládiumot [282], irídiumot [283], illetve platínát [284] használtak. Ezek között heterogén katalitikus eljárások is voltak [280d, e].

Kim és munkatársai a palládiumkatalizált aldoxim – nitril átalakítás vizsgálata során egy koncertikus mechanizmust feltételeztek [265], ennek része egy komplex kialakulása az oxim, a palládium, valamint az oldószer acetonitril között (ld. 4.3.3 fejezet). Ennek alapján kidolgozták a reakció “pszeudo-inverzét”, egy homogén palládiumkatalizált eljárást nitrilek átalakítására amiddá [272].

Eredmények

Az oxim – nitril átalakításra kidolgozott heterogén rézkatalizált eljárás alapján megvizsgáltuk, hogy a módszer adaptálható-e a nitril – amid átalakításra. A reakciókörülmények vizsgálatához benzonitrilt használtunk modellvegyületként, az átalakításhoz szükséges oximnak pedig az egyszerűen, olcsón hozzáférhető acetaldoximot választottuk. Míg az oxim – nitril átalakításnál a Pd^{2+} -4A és a Cu^{2+} -4A közel azonos aktivitást mutatott, itt egyértelműen a réz bizonyult a megfelelőnek.

Az acetonitril a konkurrens reakció miatt értelemszerűen ez esetben nem volt alkalmazható oldószerként, vizsgálataink alapján a dietiléter, a metanol és az etanol egyaránt megfelelőnek bizonyult. Technikai okokból a metanolt választottuk a további kísérletekhez.

Az acetaldoxim mennyisége döntően befolyásolja a termelést. Egy mól alkalmazása esetén csak 52%-os konverziót mértünk, a megfelelően gyors és hatékony reakcióhoz 3 mól kellett. Ennek oka az, hogy az acetaldoximból a reakcióban keletkező acetonitril konkurrál a benzonitrillel. Az acetaldoxim feleslegéből acetamid keletkezik melléktermékként, de ez könnyen eltávolítható a reakcióelegy feldolgozásakor, mert a bepárlás során elpárolog, illetve szublimál.

A kidolgozott paraméterekkel vizsgáltuk különböző nitrilek átalakítását a megfelelő amiddá (55. táblázat).

55. táblázat: Nitrilek átalakítása amiddá^a

75		76	
75	Konverzió ^b (%)	76	Amid ^{b, c} (%)
	100	a	100(98)
	100	b	100(98)
	96	c	71(62)
	81	d	58(50)
	100	e	100(97)
	100	f	100(97)
	100	g	100(96)
	100	h	- 0 ^d
	100	i	100(94)
	100	j	100(95)
	98	k	98(93)
	97	l	97(95)
	100	m	54[46] ^e
	100	n	73[27] ^{e, f}

^a2 mmol nitril, 6 mmol acetaldoxim, 0,2 g Cu²⁺-4A, 4 ml MeOH, 65 °C, 4h

^bGC-MS alapján

^cAz izolált termékek zárójelben láthatók, a termék tisztaságát GC-MS és ¹H NMR segítségével ellenőriztük

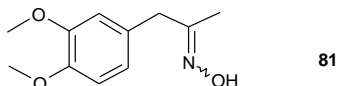
^d80% 1-(3,4-dimetoxifenil)-propán-2-on-oxim keletkezett

^eSzögletes zárójelben a monoamid mennyisége látható (¹H NMR alapján)

^f2 mmol adipinsavnitril, 12 mmol acetaldoxim, 0,4 g Cu²⁺-4A, 8 ml MeOH, 4 h, 65 °C

A reakciók általában jó termeléssel adták a várt savamidokat. Meglepő módon az (S)-2-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropionitril („(S)-propionitril”, az α-metildopa egyik szintézisének intermediere) nem adta a várt terméket, 3,4-dihidroxi-fenilacetoxim (**81**) keletkezett. Az alifás karbonsavnitrilek szintén jó eredményt adtak. Az eljárás egyik előnyét a ciánecetészterrel kapott eredmény szemlélteti, az acetamid kiváló termeléssel keletkezett, az észter funkciós csoport viszont az alkalmazott reakciókörülmények között érintetlen maradt.

Amennyiben a molekula több nitrilcsoportot tartalmazott, jelentős aldoximfelesleget kellett alkalmazni, Az adipinsav-dinitril még 6 mól acetaldoxim hozzáadása után sem adta tisztán a diamidot, jelentős mennyiségű monoamid is maradt a reakcióelegyben. Ennek oka az lehet, hogy a monoamid rosszul oldódik a reakcióelegyben, és kicsapódik a katalizátor felületére.



57. ábra: Az (S)-propionitrilből keletkező termék

Az oxim – nitril reakció során tapasztaltak alapján vizsgáltuk a reakcióelegy, illetve a termék réztartalmát. A röntgen-fluoreszcencia spektroszkópiai vizsgálat azt mutatta, hogy az elegyben a réz mennyisége 1 ppm körül volt, míg a termékben nem volt kimutatható.

A katalizátor visszaforgathatóságát a benzonitril reakciójában vizsgáltuk. Az első, második és harmadik ciklusban rendre 100, 96, illetve 95%-os termeléssel kaptuk a várt nitrilt.

Összefoglalás

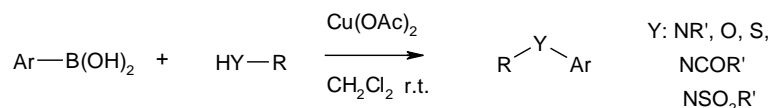
A 4Å molekulaszitára felvitt réz(II) katalizátor segítségével, acetaldoxim jelenlétében a karbonsavnitrilek jó termeléssel, enyhe körülmények között alakíthatók át savamiddá. A reakció szelektív, a hidrolitikus eljárásokkal szemben például észtercsoport jelenlétében is végrehajtható melléktermék keletkezése nélkül. Dikarbonsavak esetén még 4 mólnyi acetaldoxim alkalmazása esetén is keletkezik monoamid. A katalizátor többször újrafelhasználható jelentősebb aktivitáscsökkenés nélkül.

4.3.5 A Chan-Lam-reakció^{D23}

Előzmények

A fémkatalizált keresztkapcsolási reakciók a preparatív szerves kémiai eszköztár egy igen fontos elemét jelentik. A kidolgozott eljárások között a palládiumkatalizált szén – (aromás)szén kapcsolások kiemelkedő jelentőségűek [285]. Kevesebb példa található az aromás szén – heteroatom kötés kialakítására. A klasszikus Ullmann-reakció [286] erélyes reakciókörülményeket igényel, rengeteg szennyező anyag keletkezésével jár, és a termelés sem mindig kiváló. Az újabb módszerek közül kiemelésre kívánczik Buchwald palládiumkatalizált [287] és Hartwig nikkelkatalizált [288] eljárása, de közöltek arilólom, arilbizmut, arilbór, és arilszilán kapcsolókomponenst használó eljárásokat is [289].

A Chan és Lam által kifejlesztett eljárásban boronsavakat használnak NH- és OH-csoportot tartozó vegyületek arilezésére [290]. A szubsztrátok lehetnek aminok, amidok, imidek, fenolok, karbamidok vagy szulfonamidok. A reakcióhoz réz(II)-acetát katalizátort használtak, bázisként pedig általában piridint vagy trietil-amint (58. ábra).



58. ábra: A Chan-Lam-reakció

A módszer számos változatát publikálták. Így például aromás aminokat kapcsoltak metilboronsavval [291], vinilboronsavakat és allilalkoholokat pedig allil-vinil-éterekké. [292]. A boronsavak helyett használtak szerves trifluoroborát sókat aril-, alkenil-, illetve diaril-éterek [293a], valamint aril- és diaril-aminok [293b] előállítására. Az általánosan elterjedt réz(II)-acetát helyett más katalizátorokat is használtak, például réz(I)-oxidot forró metanolban [294], vagy rézzel cserélt fluorapatitot metanolban, szobahőmérsékleten [295]. Nemrégiben jelent meg egy összefoglaló közlemény [296], amely részletesen bemutatja a módszer korlátait, a használt reagenseket, valamint a reakció mechanizmusát. Néhány érdekes variációt is ismertettek, például tetrazolok arilezését réz(I)-oxid jelenlétében, DMSO-ban, oxidatív atmoszférában. A szerzők megállapították, hogy a réz(I) réz(II)-vé oxidálódik, ami komplexet képez a tetrazollal és a DMSO-val is. A réz(II) diszproporcionálódása réz(I) és réz(III) keletkezését eredményezi, az utóbbi a felelős a katalitikus hatásért [297]. Néhány esetben a jobb eredmény elérése érdekében 4A molekulaszitát is adtak a reakcióelegyhez [293,298].

Eredmények

Vizsgáltuk az általunk kifejlesztett hordozós rézkatalizátor alkalmazhatóságát a Chan-Lam reakcióban. Az optimális reakciókörülmények kidolgozásához a fenilboronsav és a morfolin reakcióját választottuk. Az eredményeket az 56. táblázat szemlélteti.

Csak diklórmétán oldószert használva értünk jó eredményt, metanolban, amelyet szintén leírtak a reakció oldószereként, nem kaptunk jelentős mennyiségű terméket. A hordozó szerepe szintén meghatározónak bizonyult, a magnézium-lantán vegyes oxidra felvitt réz esetén nem történt reakció. A Cu²⁺-4A katalizátor mérsékelt eredményt adott. Ezekben a kísérletekben nagy mennyiségű trifenilboroxin (**83**) melléktermék keletkezését tapasztaltuk. Az irodalomban leggyakrabban leírt bázisok közül piridinnel valamivel jobb eredményt kaptunk, mint trietil-amminnal. Szervetlen bázisok (nátrium-hidrogénkarbonát, illetve kálium-karbonát) gyenge eredményt adtak, vélhetően a többszörösen heterogén rendszer miatt.

Amennyiben a Cu²⁺-4A helyett annak hidrazinnal redukált formáját (Cu⁰-4A) használtuk, a konverzió jelentősen megnőtt, és a trifenilboroxin mennyisége 5% alá csökkent. Miután a Cu⁰-4A érzékeny a levegő oxigénjére (enyhén pirofóros), a katalizátor bemérését és a reakciót argon atmoszférában végeztük.

Érdekes, hogy az ötszörös mennyiségű rezet (27,8 tömeg%) tartalmazó katalizátorral végeztük el a reakciót, a várt termék gyenge termeléssel keletkezett, a főtermék a fenilboronsav önkapcsolásából származó bifetil volt.

56. táblázat: Az optimális reakciókörülmények meghatározása^a

64a	68a	82a	83	
Oldószer	Katalizátor / mennyiség (g)	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)	Termelés (%) ^b
Diklórometán	Cu ²⁺ -4A / 0,2	40	24	42
Metanol	Cu ²⁺ -4A / 0,2	65	20	7
Toluol	Cu ²⁺ -4A / 0,2	110	20	-
Acetonitril	Cu ²⁺ -4A / 0,2	80	35	-
Diklórometán	Cu ²⁺ -MgLaO / 0,2	40	24	-
Diklórometán	Cu ⁰ -4A / 0,2	40	14	35 ^c
Diklórometán	Cu ⁰ -4A / 0,5	40	20	90 ^c
Diklórometán	Cu ⁰ -4A / 0,5	40	20	82 ^{c,d}
Diklórometán	5xCu ⁰ -4A / 0,5	40	20	40 ^e

^a2 mmól fenilboronsav, 1 mmól morfolin, 2 mmól piridin, 10 ml oldószer
^bA reakcióelegy GC-MS elemzése alapján
^cAr atmoszférában
^dTrietil-amin bázissal
^eA főtermék bifenil

Az eredmények alapján a Cu⁰-4A katalizátor jelenlétében vizsgáltuk különböző boronsavak és aminok reakcióját. Az eredményeket az 57. táblázat mutatja be.

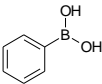

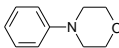
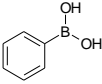
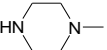
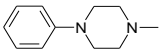
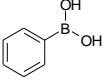
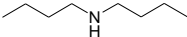
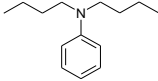
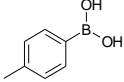

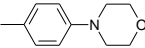
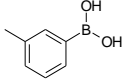

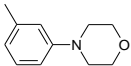
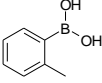

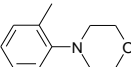
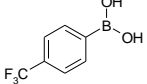

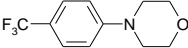
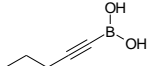

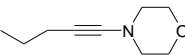
A kívánt termékek közepes-jó preparatív termeléssel keletkeztek. Enyhe szubsztituenshatás volt megfigyelhető, az *orto*-szubsztituált termék valamivel kisebb mennyiségben keletkezett. Valamennyi esetben kis mennyiségű (5% alatt) trifenilboroxin is keletkezett, de ez könnyen eltávolítható volt a termék oszlopkromatográfiás tisztítása során. A termelések összemérhetők voltak az irodalomban leírtakkal.

Alifás boronsav használata esetén a termelés nem különbözött jelentősen az aromás boronsavakkal kapott eredménytől.

A termékek röntgenfluoreszcencia spektroszkópiai vizsgálata alapján kimutatható mennyiségű réz nem szennyezte a terméket.

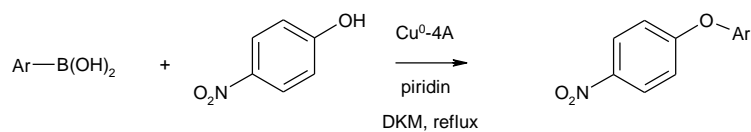
A katalizátor újrafelhasználhatóságának vizsgálatához a kiszűrt katalizátort kezelni kellett, hogy a reakcióban keletkező piridin-boronsav sótól megszabadítsuk. A kiszűrt anyagot tehát vízzel, majd alkohollal mostuk, ezután 120 °C-on, 1 órán át szárítottuk. Az így kezelt katalizátorral a fenilboronsav és morfolin reakciójában 65%-os termelést értünk el. Ha ezt a kezelést nem végeztük el, a termelés csak 58% volt.

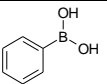
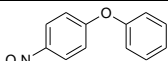
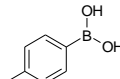
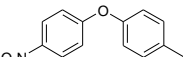
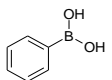
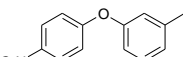
57. táblázat: Chan-Lam kapcsolás Cu⁰-4A jelenlétében^a

$\text{Ar}-\text{B}(\text{OH})_2$		+	$\text{RR}'\text{NH}$	$\xrightarrow[\text{piridin}]{\text{Cu}^0\text{-4A}}$	$\text{Ar}-\text{NRR}'$
64	68		DKM, reflux	82	
64	68	82		Konverzió ^b	Termelés ^c
				90	77
				80	68
				70	57
				60	53
				60	50
				55	43
				55	50
				n.a.	56

^a1 mmól amin, 2 mmól boronsav, 2 mmól piridin, 0,5 g katalizátor, 10 ml diklórometán, reflux, 20 h^bA nyers termék NMR spektruma alapján^cPreparatív termelés

A reakciót leírták fenolszármazékok arilezésére is. Megvizsgáltuk a *p*-nitrofenol kapcsolási reakcióját különböző boronsavakkal a Cu⁰-4A katalizátor jelenlétében. Az aminokra kidolgozott eljárást használtuk. A kapcsolás mindhárom vizsgált esetben végbement, a termelések az aminokhoz hasonlóan közepesek voltak (58. táblázat).

58. táblázat: Chan-Lam kapcsolás *p*-nitrofenollal^a

64	84	85
64	85	Termelés ^b
	a 	55
	b 	50
	c 	55

^a1 mmól *p*-nitrofenol, 2 mmól boronsav, 2 mmól piridin, 0,5 g katalizátor, 10 ml diklórmétán, reflux, 20 h

^bPreparatív termelés

Összefoglalás

Megvalósítottuk aminok arilezését boronsavakkal réz(0)-4A katalizátor segítségével. A termékeket az irodalmi adatokkal összevethető közepes-jó termeléssel állítottuk elő. A módszer alkalmas fenolok arilezésére is, hasonlóan közepes termeléssel. A katalizátort újrafelhasználás előtt kezelni kellett, a termelés a második ciklusban így is romlott az első ciklushoz képest.

5. Összefoglalás

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék kutatócsoportjában heterogén katalizátorok fejlesztésével és szerves kémiai reakciókban történő alkalmazhatóságával foglalkozunk. E dolgozat keretében három kutatási területen elért eredményeinket foglaltam össze.

Egy mikropórusos, savas karakterű, Ersorb márkanéven forgalmazott zeolit adszorbenscsalád tagjai segítségével különböző, elsősorban heterociklusos vegyületeket eredményező kondenzációs reakciókat valósítottunk meg.

- Aromás karbonsavak és β -aminoalkoholok reakciójában 2-feniloxazolin-származékokat, etán-1,2-diaminnal pedig 2-fenilimidazolin-származékokat állítottunk elő. A reakciók egy lépésben adták a gyűrűzárt terméket, az intermedier savamid kinyerése nélkül. 2-Amino-etanol helyett 2-amino-fenolt használva a megfelelő 2-arilbenzoxazol-származékok szintén jó termeléssel keletkeztek. Alifás karbonsavakkal a várt gyűrűzárási reakció nem ment végbe, a savak károsították a zeolit szerkezetét. A reakciók a klasszikus savkatalizált eljárásokkal szemben egy lépésben játszódtak le, és nem keletkeztek a környezetet károsító melléktermékek.

A kéntartalmú analógok előállítására a katalizátor nem volt alkalmas, ciszteamin, illetve 2-amino-tiofenol jelenlétében az E4 szerkezete roncsolódott, a várt termékek nem keletkeztek.

- Aromás és alifás aldehidek benzol-1,2-diaminnal szintén jó termeléssel szolgáltatták a megfelelő benzimidazolatokat. A reakcióban a klasszikus katalizátorok jelenlétében végrehajtott reakcióknál leírt benzimidazolin intermediereket nem lehetett kimutatni.

- Az Ersorb-4a zeolit alkalmas katalizátornak bizonyult a benzol-1,2-diamin és ketonok között lejátszódó, 1,5-benzodiazepin-származékokat eredményező gyűrűzárási reakcióban. Nem szimmetrikus alifás ketonok esetén a reakció regioszelektívnek bizonyult, 3-szubsztituált termék nem keletkezett.

- Az Ersorb-4a zeolit katalizátor segítségével jó termeléssel állítottunk elő 2-fenil-etil-aminokból és aromás, illetve alifás aldehidekből és ketonokból 1-szubsztituált tetrahydroizokinolin-származékokat a Pictet-Spengler-reakcióban, valamint 2-feniletanolokból és aromás, illetve alifás aldehidekből és ketonokból 1-szubsztituált izokromán-származékokat az oxa-Pictet-Spengler-reakcióban. A reakciók az irodalomban a klasszikus savas katalizátorokra leírtakhoz képest egy lépésben, rövidebb reakcióidő alatt adták a célvegyületeket. Megállapítottuk, hogy a heterogén katalizátor jelenlétében az izokrománszármazékok más mechanizmussal keletkeznek, mint a klasszikus savkatalizátorokkal.

- Az anilin aromás és alifás ketonokkal, az E4a zeolit jelenlétében, forró toluolban, illetve az alifás aldehyd forráspontján jó termeléssel szolgáltatta a megfelelő 1,2-dihidrokinolin-származékokat.

- A 3,4-dihidroizokinolin-származékok előállítására alkalmas módszert dolgoztunk ki, amelyben β -fenil-etil-aminokat karbonsavakkal reagáltattunk Ersorb-4 jelenlétében. A klasszikus módszerektől eltérően az intermedier savamidokat nem kellett kinyerni.

- Acetecetészter és fenolok, illetve naftolok az E4a zeolit jelenlétében, forró toluolban jó termeléssel szolgáltatták a megfelelő kumarin-, illetve benzokumarin-származékokat.

- Az E4a zeolit segítségével jó termeléssel valósítottuk meg dihidropirimidinonok és dihidropirimidin-tionok előállítását acetecetészterből, aromás és alifás aldehidekből, valamint karbamidból, illetve tiokarbamidból, többkomponensű egyedényes reakcióban. Nem volt jelentős különbség az aromás, illetve alifás aldehidek reaktivitása között, mint ahogy a karbamid és a tiokarbamid reaktivitása között sem.

E reakciók megvalósításával az elsők között alkalmaztunk sikeresen mikropórusos zeolitot szerves kémiai reakcióban katalizátorként, megcáfolván azt, a szakirodalomban ekkortájt elterjedt vélekedést, miszerint a mikropórusos zeolitok pórusméretük miatt nem jó katalizátorok. A katalizátorok valamennyi esetben különösebb regenerálás nélkül újrafelhasználhatók voltak aktivitásuk jelentős csökkenése nélkül.

Vizsgáltuk, hogy a Mg:Al hidrotalcit különböző változatai alkalmasak-e báziskatalizált reakciók végrehajtására.

- Megállapítottuk, hogy a nem aktivált Mg:Al 3:1 hidrotalcit megfelelő bázikus katalizátor malonsav-allilészterek ciklopropánkarbonsav-laktonokat eredményező gyűrűzárási reakciójában, nagy mennyiségű jód jelenlétében. A kálium-karbonát bázissal történő gyűrűzárással szemben nincs szükség fázistranszfer katalizátor alkalmazására, és a reakcióban keletkező *exo*-izomer mennyisége több, mint fázistranszfer katalizátor jelenlétében.

- Az etil-nitroacetát és olefinek reakciójában, rehidrált Mg:Al 3:1 hidrotalcit és jód jelenlétében, elfogadható termeléssel keletkeztek a megfelelő 5-szubsztituált izoxazol-3-karbonsav-etilészter származékok. A reakcióban furoxán melléktermék nem keletkezett, és csak jód jelenlétében zajlott le a reakció, ami arra utal, hogy a gyűrűzárási hidrotalcit jelenlétében nem az irodalomban leírt nitril-oxid intermedieren keresztül játszódott le, hanem a ciklopropánkarbonsav-származékok SET-indukált gyűrűzárással analóg módon megy végbe.

- Rehidrált Mg:Al 3:1 hidrotalcit jelenlétében jó termeléssel valósítottuk meg az *N*-hidroxietil-karbamátok gyűrűzárását oxazolidin-2-on-származékokká. A gyűrűzáráshoz nem volt szükség veszélyes, vagy a környezetre ártalmas reagensekre. A katalizátor újrafelhasználható volt aktivitásának számottevő változása nélkül.

- A nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit alkalmas bázisnak bizonyult bisz-Mannich bázisok 4-arilpiperidin-származékokká történő diasztereoselektív gyűrűzárási reakciójában. A gyűrűzáras során a szabad bázisok keletkeztek, a hidrotalcit pedig újr felhasználható volt. Korábban nem írtak le Mg:Al 2:1 hidrotalcit által katalizált reakciót.

- Megállapítottuk, hogy a nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit jelenlétében aldehidek nitrometánnal, a nitrometán feleslegében, szobahőmérsékleten reagáltatva jó termeléssel adják a megfelelő nitroalkoholokat. Szobahőmérséklet helyett 100 °C-on végezve a reakciót a nitroalkoholok mellett a megfelelő 1,3-dinitropropánok is keletkeztek. Bebizonyítottuk, hogy ezeknek a dinitropropánoknak a keletkezése más mechanizmus szerint játszódik le, mint a klasszikus báziskatalizált reakciókban. Nitrometán helyett nitroetánt használva, THF oldószerben, 60 °C-on a várt nitroalkoholok több esetben kisebb-nagyobb diasztereoselektivitással keletkeztek.

Vizsgáltuk hordozós fémkatalizátorok reakcióit.

- A magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt palládium katalizátor jelenlétében sztirol és aril-halogenidek reakciójában a lehetséges termékek közül csak az *E*-1,2-difeniletán keletkezett. Más olefinekkel az *E*- és *Z*-izomer különböző arányban keletkezett. A halogenidek reaktivitása megfelelt a várt jodid, bromid, klorid sorrendnek. A reakcióban nem volt szükség ligandumra. A forró szűrés teszt segítségével igazoltuk, hogy a reakció valóban heterogén. A katalizátor többször újr felhasználható volt aktivitása számottevő csökkenése nélkül.

- A magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt palládium réz kokatalizátor és ligandum nélkül is alkalmas katalizátornak bizonyult alkinek és aril-halogenidek Sonogashira-kapcsolásában. A halogenidek reaktivitása követte a klasszikus jodid, bromid, klorid sorrendet. A katalizátor aktivitása csökkenése nélkül többször újr felhasználható volt. Forró szűrés teszttel igazoltuk, hogy a reakció valóban heterogén katalízissal játszódik le.

- A fenilboronsav aril-halogenidekkel a magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt palládium jelenlétében kiváló termeléssel szolgáltatta a megfelelő bifenilszármazékokat a Suzuki-Miyaura reakcióban. A Heck- és a Sonogashira-reakcióhoz hasonlóan a kapcsolat gyorsan és egyszerűen végbement, a reakcióelegy feldolgozása is hasonlóan egyszerű volt. A forró szűrés teszt igazolta, hogy a reakció valóban heterogén katalitikus. A katalizátor ez esetben is újr felhasználható volt aktivitása számottevő csökkenése nélkül.

- Eljárást dolgoztunk ki szubsztituált bifenilek előállítására magnézium-lantán vegyes oxid hordozóra felvitt nikkel(II) katalizátor segítségével aril-halogenidek Kumada kapcsolatával. A termelés erősen függött attól, hogy melyik aril-halogenidből készítettük el a Grignard-reagenst, és melyiket használtuk kapcsolókomponensként. A reagensek molarányával sikerült elérni, hogy a második halogénvegyület önkapcsolásából származó melléktermék nem keletkezett, az első halogénvegyület önkapcsolásából származó

melléktermék mennyiségét pedig sikerült kb. 15%-on tartani. A katalizátor ebben az esetben nem volt jó hatásfokkal újrafelhasználható.

- A 4 Å molekulaszita hordozóra felvitt réz(II) kiváló katalitikus hatást mutatott alkinek, aminok és aldehidek többkomponensű reakciójában (A^3 -reakció). Formaldehiddel és alifás aldehidekkel oldószer nélkül, szobahőmérsékleten végrehajtott reakcióban kiváló termeléssel keletkeztek a kívánt propargilaminok. Aromás aldehidek esetén toluolos forralással sikerült a várt termékeket szintén kiváló termeléssel előállítani. A katalizátor többször újrafelhasználható volt.

- A 4 Å molekulaszita hordozóra felvitt réz(II) katalizátor segítségével aldoximok kiváló termeléssel alakíthatók át nitrillé acetonitrilben. Szalicilaldoxim-származékok esetén a reakció csak trietil-amin jelenlétében ment végbe. Kísérletekkel bizonyítottuk a reakció koncertikus mechanizmusát, az oxim és az acetonitril közös rézkomplexe a reakció intermediere. A forró szűrés teszt alapján megállapítottuk, hogy a reakció nem tisztán heterogén, hanem a réz beoldódik a reakcióelegybe, majd a folyamat végén újra kicsapódik a katalizátor felületére. A katalizátor tízszer újrafelhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül

- A 4 Å molekulaszitára felvitt réz(II) katalizátor segítségével, acetaldoxim jelenlétében a karbonsavnitrilek jó termeléssel, enyhe körülmények között alakíthatók át savamiddá. A reakció szelektív, a hidrolitikus eljárásokkal szemben például észtercsoport jelenlétében is végrehajtható melléktermék keletkezése nélkül. Dikarbonsavak esetén még 4 mólnyi acetaldoxim alkalmazása esetén is keletkezik monoamid. A katalizátor többször újrafelhasználható volt jelentősebb aktivitáscsökkenés nélkül.

- Megvalósítottuk aminok arilezését boronsavakkal réz(0)-4 Å katalizátor segítségével. A termékeket az irodalmi adatokkal összevethető közepes-jó termeléssel állítottuk elő. A módszer alkalmas fenolok arilezésére is, hasonlóan közepes termeléssel. A katalizátort újrafelhasználás előtt kezelni kellett, a termelés a második ciklusban így is romlott az első ciklushoz képest.

6. A tézisekhez tartozó közlemények

- [D1] Cwik, A.; Hell Z.; Hegedüs, A.; Finta, Z.; Horváth, Z., A Simple Synthesis of 2-Substituted Oxazolines and Oxazines, *Tetrahedron Letters*, 43, **2002**, 3985
- [D2] Hegedüs, A.; Vigh, I.; Hell, Z., Zeolite-Catalyzed Simple Synthesis of Different Heterocyclic Rings, Part 2, *Heteroatom Chemistry*, 15, **2004**, 428
- [D3] Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A., Zeolite-catalyzed environmentally-friendly synthesis of benzimidazole derivatives, *Synthetic Communications*, 36, **2006**, 3625
- [D4] Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A., A simple environmentally-friendly method for the selective synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives using zeolite catalyst, *Catalysis Letters*, 105, **2005**, 229
- [D5] Hegedüs, A.; Hell, Z., One-step preparation of 1-substituted tetrahydroisoquinolines via the Pictet-Spengler reaction using zeolite catalysts, *Tetrahedron Letters*, 45, **2004**, 8553
- [D6] Hegedüs, A.; Hell Z., Zeolite-catalyzed simple synthesis of isochromans via the oxa-Pictet-Spengler reaction, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 4, **2006**, 1220
- [D7] Hegedüs, A.; Hell, Z.; Vargadi, Z.; Potor, A.; Gresits, I., A new simple synthesis of 1,2-dihydroquinolines via cyclocondensation using zeolite catalyst, *Catalysis Letters*, 117, **2007**, 99
- [D8] Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A., A new, environmentally-friendly method for the Bischler-Napieralski cyclization using zeolite catalyst, *Catalysis Communications*, 7, **2006**, 1022
- [D9] Hegedüs, A.; Hell, Z., Zeolite-catalyzed Pechmann synthesis of coumarins, *Catalysis Letters*, 112, **2006**, 105
- [D10] Hegedüs, A.; Hell, Z.; I. Vigh, Convenient One-Pot Heterogeneous Catalytic Method for the Preparation of 3,4-Dihydro-pyrimidin-2(1H)-ones, *Synthetic Communications*, 36, **2006**, 129
- [D11] Finta, Z.; Hell, Z.; Balán, D.; Cwik, A.; Kemény, S.; Figueras, F., Mg-Al 3:1 Hydrotalcite Catalyst in the Synthesis of Cyclopropane Carboxylic Acid Derivatives, *Journal of Molecular Catalysis A*, 161, **2000**, 149
- [D12] Cwik, A.; Hell, Z.; Fuchs, A.; Halmai, D., Solid base-catalyzed synthesis of 5-substituted 4,5-dihydroisoxazoles, *Tetrahedron Lett.*, 46, **2005**, 6563
- [D13] Cwik, A.; Fuchs, A.; Hell, Z.; Böjtös, I.; Halmai, D.; Bombicz, P., Modified Mg:Al hydrotalcite in the synthesis of oxazolidin-2-ones, *Org. Biomol. Chem.*, 3, **2005**, 967
- [D14] Cwik, A.; Fuchs, A.; Hell, Z.; Clacens, J.-M., An Efficient Environmental-friendly Synthesis of 4-Hydroxy-arylpiperidines Using Hydrotalcite Catalyst, *J. Mol. Cat. A*, 219, **2004**, 377
- [D15] Cwik, A.; Fuchs, A.; Hell, Z.; Clacens, J.-M., Nitroaldol-reaction of aldehydes in the presence of non-activated Mg:Al 2:1 hydrotalcite; a possible new mechanism for the formation of 2-aryl-1,3-dinitropropanes, *Tetrahedron*, 61, **2005**, 4015
- [D16] Cwik, A.; Hell, Z.; Figueras, F., Palladium/Magnesium-Lanthanum Mixed Oxide Catalyst in the Heck reaction, *Adv. Synth. Catal.*, 348, **2006**, 523
- [D17] Cwik, A.; Hell, Z.; Figueras, F., A copper-free Sonogashira reaction using a Pd/MgLa mixed oxide, *Tetrahedron Lett.*, 47, **2006**, 3023

- [D18] Cwik, A.; Hell, Z.; Figueras, F., Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction catalyzed by Pd/MgLa mixed oxide, *Org. Biomol. Chem.*, 3, **2005**, 4307
- [D19] Kiss, Á.; Hell, Z.; Bálint, M., Nickel/magnesium-lanthanum mixed oxide catalyst in the Kumada-coupling, *Org. Biomol. Chem.* 8, **2010**, 331-335
- [D20] Fodor, A.; Kiss, Á.; Debreczeni, N.; Hell, Z.; Gresits, I.: A simple method for the preparation of propargylamines using molecular sieve modified with copper(II), *Org. Biomol. Chem.* 8, **2010**, 4575
- [D21] Kiss, Á.; Hell, Z., A Heterogeneous Catalytic Method for the Conversion of Aldoximes into Nitriles Using Molecular Sieve Modified with Copper(II), *Synthetic Communications* 43, **2013**, 1778-1786
- [D22] Kiss, Á.; Hell, Z.: A heterogeneous catalytic method for the conversion of nitriles to amides using molecular sieve modified with copper(II), *Tetrahedron Lett.* 52, **2011**, 6021-6023
- [D23] Debreczeni, N.; Fodor, A.; Hell, Z.; Coupling of Boronic Acids with Amines in the Presence of a Supported Copper Catalyst, *Catalysis Letters* 144, **2014**, 1547

7. Hivatkozások

- [1] Armor, J. N. *Catal. Today* 163, **2011**, 3
- [2] Ertl, G.; Knözinger, H.; Schüth, F.; Weitkamp, J. *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, 2nd Ed., Wiley, Weinheim, **2008**
- [3] (a) Podányi, T. *Hazai zeolitvagyunk hasznosítási lehetőségei, Tanulmány*; Budapest, **1981**. (b) van Bekkum, H.; Flanigen, E.M.; Jansen, J.C. (Eds.) *Introduction to zeolite science and practice*, Elsevier: Amsterdam, **1991**
- [4] Breck, D. W. *Zeolite molecular sieves*, New York, **1974**
- [5] <http://www.iza-structure.org/databases/>
- [6] Mumpton, F. A. *Mineralogy and Geology of Natural Zeolites*, Blacksburg, **1977**
- [7] (a) Ames, L. L. *The cation sieves properties of clinoptilolite*, **1960**, 689; (b) Ames, L. L. *US Atomic Energy Commission*, HW 62 607, 25.
- [8] Mumpton, F. A. *Natural Zeolites*, London, **1978**.
- [9] van Donk, S.; Janssen, A. H.; Bitter, J. H.; de Jong, K. P. *Catal. Rev.* 45, **2003**, 279
- [10] Tanabe, K.; Hölderich, W. F. *Appl. Catal. A* 181, **1999**, 399
- [11] Armor, J. N. *Appl. Catal.* 78, **1991**, 141
- [12] Chauvel, A.; Delmon, B.; Hölderich, W. F. *Appl. Catal. A* 115, **1994**, 173
- [13] *European Chemical News* 12(21), **1994**, 26.
- [14] *Oil and Gas Journal* 11(21), **1994**, 38
- [15] Hölderich, W.; Lindner, A.; Mross, W. D.; Schwarzmann, M.; Volkammer, K.; Wagner, U. Eur. Patent 129.899, **1985**
- [16] Sato, H.; Hirose, K.; Ihii, N.; Umada, Y. Eur. Patent 236.092, **1987**
- [17] Roffia, P.; Leofanti, G.; Cesana, A.; Mantegazza, M.; Padovan, M.; Petrini, G.; Tonti, S.; Gervasutti, P. *Stud. Surf. Sci. Catal.* 55, **1990**, 43
- [18] Hölderich, W.; Merger, F.; Mross, W. D.; Fischer, R. Eur. Patent 0.162.387, **1985**
- [19] Klopp, G.; Papp, J.; Görög, J.; Mándy, T. Hun. Patent 153556, **1967**; GB Patent 1150277
- [20] Klopp, G. *Molekulaszűrő adszorbensek előállítása Tokajvidéki clinoptilolit-tartalmú nyersanyagból, Doktori értekezés*, Budapest, **1975**
- [21] Erdőkémia Erdőgazdasági Vegyi és Ipari Vállalat, *Az ERSORB molekulaszűrő adszorbensek*
- [22] Hell, Z.; Cwik, A.; Finta, Z.; Horváth, Z. *J. Mol. Catal. A: Chemical* 184, **2002**, 191
- [23] (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; J. Wiley: New York, 1991; (b) Kocienski, P. J. In *Protecting Groups*; Enders, D.; Noyori, R.; Trost, B. M., Eds.; George Thieme: New York, 1994
- [24] Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Tetrahedron* 49, **1993**, 9353
- [25] (a) Lutomski, K. A.; Meyers, A. I. In *Asymmetric Synthesis*; Morisson, J. D., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, 1984; Vol. 3, p. 213; (b) Wipf, P.; Miller, Ch. P. *Tetrahedron Lett.* 33, **1992**, 907
- [26] See e.g. (a) Frump, J. A. *Chem. Rev.* 71, **1971**, 483; (b) Meyers, A. I.; Michelich, E. D. *Angew. Chem.* **1976**, 321.
- [27] Wenker, H. *J. Am. Chem. Soc.* 57, **1935**, 1079
- [28] (a) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* 31, **1990**, 6005; (b) Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* 34, **1993**, 4001
- [29] Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* 124, **1991**, 1173
- [30] Badiang, J. G.; Aube, J. *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 2484
- [31] Seeliger, W.; Thier, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 698, 158

- [32] Anastassiadou, M.; Danoun, S.; Crane, L.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M.; Caignard, D.-H.; Rettori, M.-C.; Renard, P. *Bioorg. Med. Chem.* 9, **2001**, 585
- [33] Oxley, S. *J. Chem. Soc.* **1947**, 497
- [34] Kubiczek, G.; Neugebauer, L. *Monatsh. Chem.* 80, **1949**, 815
- [35] Anastassiadou, M.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M. *Synthesis* **2000**, 1814.
- [36] Hill, A. J.; Aspinall, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 61, **1939**, 822
- [37] Vorbrueggen, H.; Krolikiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* 22, **1981**, 4471
- [38] Curini, M.; Epifano, F.; Montanari, F.; Rosati, O.; Taccone, S. *Synlett* **2004**, 1832
- [39] Smith, J. G.; Ho, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3541
- [40] (a) Schutz, H. *Benzodiazepines*, Springer: Heidelberg, **1982**. (b) Landquist, J.K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon: Oxford, **1984**. (c) Randall, L.O.; Kamel, B. *Benzodiazepines*, Raven Press: New York, **1973**
- [41] De Braun, J. R.; Pallos, F. M.; Baker, D. R. US Patent 3.978.227, **1976**; *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 5498d
- [42] (a) Essaber, M.; Baouid, A.; Hasuaoui, A.; Benharref, A.; Lavergne, J.-P. *Synth. Commun.* 28, **1998**, 4097. (b) El-Sayed, A. M.; Abdel-Cshany, H.; El-Saghier, A. M. M. *Synth. Commun.* 29, **1999**, 3561. (c) Reddy, K. V. V.; Rao, P. S.; Ashok, D. *Synth. Commun.* 30, **2000**, 1825
- [43] Haris, R. C.; Strally, J. M. US Patent 1.537.757, **1968**; *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 100,054w
- [44] Stahlofen, P.; Ried, W. *Chem. Ber.* 90, **1957**, 815
- [45] Ried, W.; Torinus, E. *Chem. Ber.* 92, **1959**, 2902
- [46] Herbert, J. A. L.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1974**, 2657
- [47] Jung, D.-I.; Choi, T.-W.; Kim, Y.-Y.; Kim, I.-S.; Park, Y.-M.; Lee, Y.-G.; Jung, D.-H. *Synth. Commun.* 29, **1999**, 1941
- [48] Balakrishna, M. S.; Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 1127
- [49] Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 3193.
- [50] De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* 46, **2005**, 1811
- [51] Morales, H. R.; Bulvarela, A.; Contreras, R. *Heterocycles* 24, **1986**, 135
- [52] Jarikote, D. V.; Siddiqui, S. A.; Rajagopal, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 1835
- [53] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eshwaraiah, B.; Anuradha, K. *Green Chem.* 4, **2002**, 592
- [54] Pictet, A.; Spengler, T. *Berichte* 44, **1911**, 203
- [55] Stuart, K.; Woo-Ming, R. *Heterocycles* 3, **1975**, 223
- [56] von Strandtmann, M.; Puchalski, C.; Shavel, J., Jr. *J. Med. Chem.* 7, **1964**, 141
- [57] Brown, R.T.; Chapple, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 886
- [58] Soerens, D.; Sandrin, J.; Ungemach, F.; Mokry, P.; Wu, G. S.; Yamanaka, E.; Hutchins, L.; DiPierro, M.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* 44, **1979**, 535
- [59] Yang, L.; Guo, L. *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 5041
- [60] Waldmann, H.; Schmidt, G. *Tetrahedron* 50, **1994**, 11865
- [61] Singh, K.; Deb, D. K.; Venugopalan, P. *Tetrahedron* 57, **2001**, 7939
- [62] Wunsch, B.; Zott, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 39
- [63] Guiso, M.; Marra, C.; Cavarischia, C. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 6531
- [64] Guiso, M.; Bianco, A.; Marra, C.; Cavarischia, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3407
- [65] Chimirri, A.; De Sarro, G.; De Sarro, A.; Gitto, R.; Grasso, S.; Quartarone, S.; Zappala, M.; Giusti, P.; Libri, V.; Constanti, A.; Chapman, A.G. *J. Med. Chem.* 40, **1997**, 1258
- [66] Krug, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 124, **2002**, 1674
- [67] Balayer, A.; Sevenet, T.; Schaller, H.; Hamid, A.; Hadi, A.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Pais, M. *Nat. Prod. Lett.* 2, **1993**, 61
- [68] Doepke, W.; Fritsch, G. *Pharmazie* 24, **1969**, 782

- [69] Parello, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3, **1968**, 1117
- [70] Abe, F.; Yamauchi, T.; Shibuya, H.; Kitagawa, I.; Yamashita, M. *Chem. Pharm. Bull.* 46, **1998**, 1235
- [71] Johnson, J. V. *J. Med. Chem.* 32, **1989**, 19429
- [72] Aono, T.; Doi, T.; Fukatsu, K. *JP 042823701992 A2*, **1992**
- [73] de Nanteuil, G.; Duhault, J.; Ravel, D.; Herve, Y. *EP 528734*, **1993**
- [74] Pearce, B. C.; Wright, J. J. *US 5411969*, **1995**
- [75] Jones, T. K.; Winn, D. T.; Zhi, L.; Hamann, L. G.; Tegley, C. M.; Pooley, C. L. F. *US 5688808*, **1997**
- [76] Jones, T. K.; Goldman, M. E.; Pooley, C. M.; Winn, D. T.; Edwards, J. E.; West, S. J.; Tegley, C. M.; Zhi, L.; Hamann, L. G. *WO 9619458*, **1996**
- [77] Coughlan, M. J.; Elmore, S. W.; Kort, M. E.; Kym, P. R.; Moore, J. L.; Pratt, J. K.; Wang, A. X.; Edwards, J. P.; Jones, T. K. *WO 9941256*, **1999**
- [78] Cossy, J.; Poitevin, C.; Gomez Pardo, D.; Peglion, J.-L.; Dessinges, A. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 2965
- [79] Kobayashi, K.; Kawakita, M.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Chem. Lett.* 7, **1995**, 575
- [80] Walter, H.; Schneider, J. *Heterocycles* 41, **1995**, 1251
- [81] Edwards, J. P.; Ringgenberg, J. D.; Jones, T. K. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 5139
- [82] Arduini, A.; Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G. *Synthesis* **1981**, 975
- [83] Skraup, Z. H. *Berichte*, 13, **1880**, 2086
- [84] Combes, A. *Bull. Soc. Chim. France* 49, **1888**, 89
- [85] Doebner, O.; v. Miller, W. *Chem. Ber.* 16, **1883**, 2464
- [86] Craig, D. J. *Am. Chem. Soc.* 60, **1938**, 1458
- [87] Theoclitou, M.-E.; Robinson, L. A. *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 3907
- [88] Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, 1903
- [89] Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* 36, **1980**, 1279
- [90] Banwell, M. G.; Cowden, C. J.; Mackay, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 61
- [91] Angle, S. R.; Boyce, J. P. *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 6185
- [92] Tsuda, Y.; Isobe, K.; Toda, J. *Heterocycles* 5, **1976**, 157
- [93] Balázs, L.; Nyerges, M.; Kádas, I.; Tőke, L. *Synthesis* **1995**, 1373
- [94] Umezawa, B.; Hoshino, O.; Sawaki, H.; Mori, K. *Chem. Pharm. Bull.* 28, **1980**, 1003
- [95] Tanaka, H.; Nagai, Y.; Irie, H.; Uylo, S.; Kuno, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1979**, 873
- [96] Fodor, G.; Gal, J.; Phillips, B.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, **1972**, 919
- [97] Judeh, Z. M. A.; Ching, C. B.; Bu, J.; McCluskey, A. *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 5089
- [98] Pal, B.; Jaisankar, P.; Giri, V.S. *Synth. Commun.* 33, **2003**, 2339
- [99] Chern, M.-S.; Li, W.-R. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 8323
- [100] O'Kennedy, R.; Thornes, R. D. *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action* (John Wiley & Sons, Chichester, 1997)
- [101] Zahradnik, M. *The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents* (John Wiley & Sons, New York, 1992)
- [102] Murray, R. D. H.; Mendez, J.; Brown, S. A. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry* (John Wiley & Sons, New York, 1982)
- [103] von Pechmann, H.; Duisberg, C. *Chem. Ber.* 17, **1884**, 929
- [104] Johnson, J. R. *Org. React.* 1, **1942**, 210
- [105] Jones, G. *Org. React.* 15, **1967**, 204
- [106] Brufola, G.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Heterocycles* 43, **1996**, 1257
- [107] Shriner, R. L. *Org. React.* 1, **1942**, 1
- [108] Narasimahan, N. S.; Mali, R. S.; Barve, M. V. *Synthesis* **1979**, 906
- [109] Yavari, I.; Hekmat-Shoar, R.; Zonouzi, A. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 2391

- [110] Sethna, S. M.; Shah, N. M.; Shah, R. C. *J. Chem. Soc.* **1938**, 228
- [111] Simmonis, H.; Remmert, P. *Chem. Ber.* 47, **1914**, 2229
- [112] Robertson, A.; Sandrock, W. F.; Henry, C. B. *J. Chem. Soc.* **1931**, 2426
- [113] Woods, L. L.; Sapp, J. *J. Org. Chem.* 27, **1962**, 3703
- [114] Russel, A.; Frye, J. R. *Org. Synth.* 21, **1941**, 22
- [115] Subhas Bose, D.; Rudradas, A. P.; Hari Babu M., *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 9195
- [116] Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 7999
- [117] Smitha, G.; Sanjeeva Reddy, Ch. *Synth. Commun.* 34, **2004**, 3997
- [118] Potdar, M. K.; Mohile, S. S.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 9285
- [119] de la Hoz, A.; Moreno, A.; Vazquez, E. *Synlett* **1999**, 608
- [120] Frere, S.; Thiery, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 2791
- [121] Snider, B. B.; Chen, J.; Patil, A. D.; Freyer, A. J. *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 6977
- [122] Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* **1999**, 1799
- [123] Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* 35, **2000**, 1043
- [124] Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* 23, **1893**, 360
- [125] Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Swartz, J. *J. Org. Chem.* 54, 1985, 5898
- [126] Bussolari, J. C.; McDonnell, P. A. *J. Org. Chem.* 65, **2000**, 6777
- [127] Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* 63, **1998**, 3454
- [128] Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* 41, **2000**, 9075
- [129] Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* 65, **2000**, 6270
- [130] Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 7873
- [131] Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. *Synlett* **2001**, 863
- [132] Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. *Synthesis* **2001**, 1341
- [133] Lu, J.; Ma, H. *Synlett* **2000**, 63
- [134] Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 2657
- [135] Ravi, V.; Mujahid, M. A.; Srinivas, R. A. *Synlett* **2003**, 67
- [136] Gupta, R.; Gupta, A. K.; Paul, S.; Kachroo, P. L. *Indian J. Chem. B* 34B, **1995**, 151
- [137] Dondoni, A.; Massi, A. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 7975
- [138] Bigi, F.; Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartoti, G. *Tetrahedron Lett.* 40, **1999**, 3465
- [139] (a) Feitknecht, W. *Helv. Chim. Acta* 25, **1942**, 131. (b) Feitknecht, W. *Helv. Chim. Acta* 25, **1942**, 555
- [140] Allmann, R. *Acta Cryst. B* 24, **1968**, 972
- [141] Taylor, H. F. W. *Miner. Mag.* 37, **1969**, 338
- [142] Miyata, S.; Kumura, T.; Hattori, H.; Tanabe, K. *Nippon Kagaku Zasshi* 92, **1971**, 514
- [143] Laszlo, P. *Science* 235, **1987**, 1473
- [144] De Roy, A.; Forano, C.; El Malki, K.; Besse, J.-P. *Synthesis of microporous materials* (Occelli, M. L.; Robson, H.; Eds); Van Nostrand Reinhold; New York, **1992**, 2, 108
- [145] Boehm, H. P.; Steinle, J.; Vieweger, C. *Angew. Chem.* 16, **1977**, 265
- [146] Lopez, T.; Ramos, E.; Bosch, P.; Asomoza, M.; Gomey, R. *Materials Lett.* 30, **1997**, 279
- [147] Reichle, W. T. *Chemtech.* 1, **1986**, 58
- [148] Erickson, K. L.; Bostrom, T. E.; Frost, L. R. *Materials Letters* 59, **2004**, 226
- [149] Figueras, F.; Tichit, D.; Naciri, M. B.; Ruiz, R. in Herkes, F. E. (Ed.), *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York, **1998**, p. 37.

- [150] Lopez, J. *Synthèse et caractérisation de catalyseurs hétérogènes basiques et leur application aux réactions de condensation aldolique* – PhD értekezés, Université de Poitiers, **1999**
- [151] Miyata, S. *Clays Clay Miner.* 31, **1983**, 305
- [152] (a) Miederer, S-E.; Wirtz, M.; Fladung, B. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 4, **2003**, 140; (b) Bejoy, N. R. *Resonance* 6, **2001**, 57
- [153] Ambrogi, V.; Fardella, G.; Grandolini, G.; Perioli, L.; Tiralti, M. C. *AAPS PharmSciTech* 3, **2002**, 26
- [154] Ambrogi, V.; Fardella, G.; Grandolini, G.; Perioli, L. *Inter. J. Pharm.* 220, **2001**, 23
- [155] Tamura, H.; Chiba, J.; Ito, M.; Takeda, T.; Kikkawa, S. *Solid State Ionics* 172, **2004**, 607
- [156] Woo, J. S.; Yi, H. G.; US Pat. 99,411,510, **2000**; C. A. 132, **2000**, 227449
- [157] Cavani, F.; Trifirò, F.; Vaccari, A. *Cat. Today* 11, **1991**, 173
- [158] Miyata, S. *Clays Clay Miner.* 23, **1975**, 369
- [159] (a) Tőke, L.; Szabó, G. T.; Hell, Z.; Tóth, G. *Tetrahedron Lett.* 31, **1990**, 7501; (b) Tőke, L.; Hell, Z.; Szabó, G. T.; Tóth, G.; Bihari, M.; Rockenbauer, A. *Tetrahedron* 49, **1993**, 5133; (c) Hell, Z.; Finta, Z.; Grünvald, T.; Böcskei, Zs.; Balán, D.; Keserű, Gy. M.; Tőke, L. *Tetrahedron* 55, **1999**, 1367
- [160] Snider, B.; Che, Q. *Tetrahedron* 58, **2002**, 7821
- [161] Conti, D.; Rodriguez, M.; Sega, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 5327
- [162] Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* 82, **1960**, 5339
- [163] Christl, M.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* 106, **1973**, 3345
- [164] Whitney, R.A.; Nicholas, E.S. *Tetrahedron Lett.* 35, **1981**, 3371
- [165] (a) Tucker, J. A.; Allwine, D. A.; Grega, K. C.; Barbachyn, M. R.; Klock, J. L.; Adamski, J. L.; Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Conradi, R. A.; Burton P. S.; Jensen, R. M. *J. Med. Chem.* 41, **1998**, 3727; (b) Mai, A.; Artico, M.; Esposito, M.; Sbardella, G.; Massa, S.; Befani, O.; Turini, P.; Giovannini V.; Mondovi, B. *J. Med. Chem.* 45, **2002**, 45, 1180
- [166] (a) Ager, D. J.; Prakash J.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta*, 30, **1997**, 3; (b) Katsumura, S.; Iwama, S.; Matsuda, T.; Tant, T.; Fujii S.; Ikeda, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, **1993**, 2703
- [167] Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* 15, **1982**, 23
- [168] (a) Rück-Braun, K.; Stamm, A.; Engel S.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* 62, **1997**, 967; (b) Wu Y.; Shen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* 11, **2000**, 4359
- [169] Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J. *Synth. Comm.* 25, **1995**, 561
- [170] Kubota, Y.; Kodaka, M.; Tomohiro, T.; Okuno, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1, **1993**, 5
- [171] Sibi M. P.; Renhowe, P. A. *Tetrahedron Lett.* 31, **1990**, 7407
- [172] Gibson, C. L.; Gillon, K.; Cook, S. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 6733
- [173] Close, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 73, **1951**, 95
- [174] Ishimaru, T. *Nippon Kagaku Zasshi*, 81, **1960**, 1428
- [175] Wang, S.; Sakamuri, S.; Enyedy, I. J.; Kozikowski, A. P.; Deschaux, O.; Bandyopadhyay, B. C.; Tella, S. R.; Zaman, W. Z.; Johnson, K. M. *J. Med. Chem.* 43, **2000**, 351
- [176] Gul, H. I.; Calis, U.; Vepsäläinen, J. *Arzneim.Forsch. Drug Res.* 12, **2002**, 863
- [177] Plati, J. T.; Wenner, W. *J. Org. Chem.* 14, **1949**, 543
- [178] Case, A. F.; Hussain, R. B.; Upton, Ch. *Magn. Reson. Chem.* 30, **1992**, 621
- [179] Henry, L. *Compt. Rend.* 120, **1895**, 1265
- [180] Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 34, **1993**, 855
- [181] Sasai, H.; Yamada, Y. M. A.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* 50, **1994**, 12313

- [182] Sakanaka, O.; Ohmori, T.; Kazaki, S.; Suami, T.; Ishii, T.; Ohba, S.; Saito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 59, **1986**, 1753
- [183] Suami, T.; Sasai, H.; Matsuno, K. *Chem. Lett.* **1983**, 819
- [184] Ballini, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1419
- [185] Heffner, R. J.; Jiang, J.; Jouillie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 114, **1992**, 10181
- [186] Mikite, G.; Jakucs, K.; Darvas, F.; Lopata, A. *Pestic. Sci.* 13, **1982**, 557
- [187] Lambert, A.; Lowe, A. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1517
- [188] Turnbull, D.; Maron, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 65, **1943**, 212
- [189] Bulbule, V. J.; Jnaneshwara, G. K.; Deshmukh, R. R.; Borate, H. B.; Deshpande, V. H. *Synth. Commun.* 31, **2001**, 3623
- [190] Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, Ch.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* 653, **2002**, 69
- [191] Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *J. Mol. Cat. A* 173, **2001**, 249
- [192] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* 100, **2000**, 3009
- [193] Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* 57, **2001**, 7449
- [194] Hallberg, A.; Westfelt, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 933
- [195] Ding, J. H.; Gin, D. L. *Chem. Mater.* 12, **2000**, 22
- [196] Zhao, F.; Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M. *Chem. Eur. J.* 6, **2000**, 843
- [197] Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Naud, F.; Nettekoven, U.; Schnyder, A. *Adv. Synth. Catal.* 346, **2004**, 1583
- [198] Kazansky, V. B.; Borovkov, V. Y.; Serykh, A. I.; Figueras, F. *Cat. Lett.* 49, **1997**, 35
- [199] Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; Primo, A. *Appl. Catal. A* 257, **2004**, 77
- [200] Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; Primo, A. *Appl. Catal. A* 247, **2003**, 41
- [201] Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* 124, **2002**, 14127
- [202] Kantam, M. L.; Kochkar, H.; Clacens, J.-M.; Veldurthy, B.; Garcia-Ruiz, A.; Figueras, F. *Appl. Catal. B* 55, **2005**, 177
- [203] Auroux, A.; Gervasini, A. *J. Phys. Chem.* 94, **1990**, 6371
- [204] Veldurthy, B.; Clacens, J.-M.; Figueras, F. *J. Catal.* 229, **2005**, 237
- [205] Veldurthy, B.; Clacens, J.-M.; Figueras, F. *Adv. Synth. Catal.* 347, **2005**, 767
- [206] Choudary, B.M.; Madhi, S.; Chowdari, N.S.; Kantam, M.L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* 124, **2002**, 14127
- [207] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* 37, **1972**, 2320
- [208] Djakovitch, L.; Koehler, K. *J. Mol. Cat. A* 142, **1999**, 275
- [209] (a) Davies, I.W.; Matty, L.; Hughed, D.L.; Reider, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* 123, **2001**, 10139; (b) Lipshutz, B.H.; Tasler, S.; Chrisman, W.; Spliethoff, B.; Tesche, B. *J. Org. Chem.* 68, **2003**, 1177
- [210] Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* 344, **2002**, 172
- [211] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 16, **1975**, 4467
- [212] (a) Tykwinski, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 42, **2003**, 1566; (b) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* 103, **2003**, 1979
- [213] Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon: Amsterdam, **2000**; Vol. 20
- [214] (a) Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 30, **1991**, 1387; (b) Grissom, J. M.; Gunawardena, G. U.; Klingberg, D.; Huang, D. *Tetrahedron* 52, **1996**, 6453; (c) De Kort, M.; Correa, V.; Valentijn, A. R. P. M.; Van der Marel, G. A.; Potter, B. V. L.; Taylor, C. W.; Van Boom, J. H. *J. Med. Chem.* 43, **2000**, 3295; (d) Lang, P.; Magnin, G.; Mathis, G.; Burger, A.; Biellmann, J.-F. *J. Org. Chem.* 65, **2000**, 7825; (e) Uenishi, J.-I.; Matsui, K.; Ohmiya, H. *J. Organomet. Chem.* 653, **2002**, 141
- [215] Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, **2000**, 2632

- [216] Cheng, J.; Sun, Y.; Wang, F.; Guo, M.; Xu, J.-H.; Pan, Y.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 69, **2004**, 5428
- [217] (a) Méry, D.; Heuzé, K.; Astruc, D. *Chem. Commun.* **2003**, 1934; (b) Djakovitch L.; Rollet, P. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 1367
- [218] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866
- [219] (a) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* 11, **1981**, 513; (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 95, **1995**, 2457 (c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* 576, **1999**, 147
- [220] Barbier, P. *C. R. Acad. Sci.* 128, **1899**, 110
- [221] Grignard, V. *Compt. Rend.* 130, **1900**, 1322
- [222] Kharasch, M.S.; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* 63, **1941**, 2316
- [223] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 4374
- [224] Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 144
- [225] Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41, **2002**, 609
- [226] Leitner, A.; in *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*, (Ed.: B. Plietker), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**, 147
- [227] (a) Lipshutz, B. H.; Tomioka, T.; Blomgren, P. A.; Sclafani, J. A. *Inorg. Chim. Acta*, 296, **1999**, 164; (b) Lipshutz, B. H.; Tasler, H.; Chrisman, W.; Spliethoff, B.; Tesche, B. *J. Org. Chem.*, 68, **2003**, 1177
- [228] Styring, P.; Grindon, C.; Fisher, C. M. *Catal. Lett.*, 77, **2001**, 219
- [229] Richardson, J. M.; Jones, C. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 297, **2009**, 125
- [230] Vechorkin, O.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* 131, **2009**, 9756
- [231] (a) Kopka, I. E.; Fataftah, Z. E.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* 45, **1980**, 4616; (b) Imada, Y.; Yuassa, M.; Nakamura, S. I.; Murahashi, S. I. *J. Org. Chem.* 59, **1994**, 2282; (c) Czerneck, S.; Valery, J. M. *J. Carbohydr. Chem.* 9, **1990**, 767
- [232] (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* 8, **1997**, 1895; (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* 98, **1998**, 1407
- [233] (a) Ryan, C. W.; Ainsworth, C. *J. Org. Chem.* 26, **1961**, 1547; (b) Tubéry, F.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* 28, **1987**, 6457; (c) Jung, M. E.; Huang, A. *Org. Lett.* 2, **2000**, 2659; (d) Murai, T.; Mutoh, Y.; Ohta, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* 126, **2004**, 5968
- [234] Fischer, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.*, 3, **2001**, 4319; Sakaguchi, S.; Mizuta, T.; Furuwan, M.; Kubo, T.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 1638
- [235] Sakai, N.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 4171
- [236] (a) Zani, L.; Eichhorn, T.; Bolm, C. *Chem.-Eur. J.* 13, **2007**, 2587; (b) Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* 48, **2007**, 7184; (c) Kantam, M. L.; Balasubrahmanyam, V. L.; Kumar, K. B. S.; Venkanna, G. T. *Tetrahedron Lett.* 48, **2007**, 7332
- [237] (a) Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.*, 5, **2003**, 4473; (b) Ji, J.-X.; Au-Yeung, T., T.-L.; Wu, J.; Yip, C. W.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.*, 346, **2004**, 42; (c) Li, Z.; Wei, C.; Chen, L.; Varma, R. S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 2443
- [238] (a) Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* 127, **2005**, 10804; (b) Li, C.-J.; Wei, C. *Chem. Commun.* **2002**, 268; (c) Leadbeater, N. E.; Torenius, H. M.; Tye, H. *Mol. Diversity* 7, **2003**, 135; (d) Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Wang, M.; Zhang, F.-M.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* 6, **2004**, 1001; (e) Wei, C.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, **2004**, 5749; (f) Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* **2005**, 1315
- [239] Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 125, **2003**, 9584
- [240] Lo, V. K.-Y.; Kung, K. K.-Y.; Wong, M. K.; Che, C. M. *J. Organomet. Chem.* 694, **2009**, 583

- [241] Reddy, K. M.; Babu, N. S.; Suryanarayana, I.; Prasad, P. S. S.; Lingai, N. *Tetrahedron Lett.* 47, **2006**, 7563
- [242] Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Krishna, C. S. V.; Babu, P. V. *Tetrahedron Lett.* 48, **2007**, 7882
- [243] Patil, M. K.; Keller, M.; Reddy, B. M.; Pale, P.; Sommer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4440
- [244] Choudary, B. M.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 7319
- [245] Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2255
- [246] Kats, M. M.; Lavretskaya, E. F.; Chervin, I. I.; El'natashov, Yu. I.; Kostyanovskii, R. G. *Pharm. Chem. J.* 21, **1987**, 411
- [247] Lee, H. S.; Seff, K. *J. Phys. Chem.* 85, **1981**, 397
- [248] Fawer, M. *Life cycle inventory for the production of zeolite A for detergents*, EMPA, **1996**
- [249] Gabriel, S.; Meyer, R. *Chem. Ber.* 14, **1881**, 2332
- [250] Mowry, D. T. *Chem. Rev.* 42, **1948**, 189
- [251] Harrison, C. R.; Hodge, P.; Rogers, W. J. *Synthesis* **1977**, 41
- [252] Hendrickson, J. B.; Bair, K. W.; Keehn, P. M. *Tetrahedron Lett.* 17, **1976**, 603
- [253] Carotti, A.; Campagna, F.; Ballini, R. *Synthesis* **1979**, 56
- [254] Rasmussen, J. K. *Chem. Lett.* **1977**, 6, 1295
- [255] Olah, G. A.; Vankar, Y. D. *Synthesis* **1978**, 702
- [256] Hekmatshoar, R.; Heravi, M. M.; Beheshtiha, Y. S.; Asadolah, K. *Monatsh. Chem.* 133, **2002**, 111
- [257] Chandrasekhar, S.; Gopalaiah, K. *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 2455
- [258] Desai, D. G.; Swami, S. S.; Mahale, G. D. *Synth. Commun.* 30, **2000**, 1623
- [259] Attanasi, O.; Palma, P.; Serra-Zanetti, F. *Synthesis* **1983**, 741
- [260] (a) Yang, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.* 3, **2001**, 4209; (b) Choi, E.; Lee, C.; Na, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* 4, **2002**, 2369
- [261] Ishihara, K.; Furuya, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 41, **2002**, 2983
- [262] Makarycheva-Mikhailova, A. V.; Bokach, N. A.; Haukka, M.; Kukushkin, V. Y. *Inorg. Chim. Acta* 356, **2003**, 382
- [263] Yan, P.; Batamack, P.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Catal. Lett.* 101, **2005**, 141
- [264] Yamaguchi, K.; Fujiwara, H.; Ogasawara, Y.; Kotani, M.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 46, **2007**, 3922
- [265] Kim, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* 50, **2009**, 1717
- [266] Allen, C. L.; Burel, C.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 51, **2010**, 2724
- [267] Hegedüs, A.; Cwik, A.; Hell, Z.; Horváth, Z.; Esek, Á.; Uzsoki, M. *Green Chem.* 4, **2002**, 618
- [268] Yan, P.; Batamack, P.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Catal. Lett.* 101, **2005**, 141
- [269] Kim, M.; Lee, J.; Lee, H.-Y.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* 351, **2009**, 1807
- [270] Allen, C. L.; Davulcu, S.; Williams, J. M. J. *Org. Lett.* 12, **2010**, 5096
- [271] Yamaguchi, K.; Fujiwara, H.; Ogasawara, Y.; Kotani, M.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* 46, **2007**, 3922.
- [272] Kim, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* 50, **2009**, 2973
- [273] (a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, **1999**, 1988. (b) Beckwith, A. L. J. *The Chemistry of Amides: Synthesis of Amides*; Zabicky, J., Ed.; Interscience: New York, **1970**, 73

- [274] Ld. pl. (a) Lin, K. H.; Li, J. J. *Chin. Chem. Soc.* 6, **1938**, 88. (b) Westfahl, J. C.; Gresham, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* 77, **1955**, 936. (c) Testa, E.; Fontanella, L.; Cristiani, G. F.; Mariani, L. *Helv. Chim. Acta* 42, **1959**, 2370
- [275] (a) Hall, J.; Gisler, M. *J. Org. Chem.* 41, **1976**, 3769; (b) Linke, S. *Synthesis* **1978**, 303
- [276] Snyder, H. R.; Elston, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* 76, **1954**, 3039
- [277] Wilgus, C. P.; Downing, S.; Molitor, E.; Bains, S.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 3469
- [278] (a) Kim, J. H.; Britten, J.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* 115, **1993**, 3618; (b) Chin, J.; Kim, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 29, **1990**, 523
- [279] Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Tyler, D. R. *Organometallics* 22, **2003**, 1203
- [280] (a) Murahashi, S.-I.; Sasao, S.; Saito, E.; Naota, T. *J. Org. Chem.* 57, **1992**, 2521; (b) Fung, W. K.; Huang, X.; Man, M. L.; Ng, S. M.; Hung, M. Y.; Lin, Z.; Lau, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 125, **2003**, 11539; (c) Yamaguchi, K.; Matsushita, M.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 43, **2004**, 1576; (d) Leung, C. W.; Zheng, W.; Zhou, Z.; Lin, Z.; Lau, C. P. *Organometallics* 27, **2008**, 4957; (e) Mori, K.; Yamaguchi, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Chem. Commun.* **2001**, 461
- [281] (a) Goto, A.; Endo, K.; Saito, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 47, **2008**, 3607; (b) Djoman, M. C. K.-B.; Ajjou, A. N. *Tetrahedron Lett.* 41, **2000**, 4845
- [282] (a) Villain, G.; Kalck, P.; Gaset, A. *Tetrahedron Lett.* 21, **1980**, 2901; (b) Maffioli, S. I.; Marzorati, E.; Marazzi, A. *Org. Lett.* 7, **2005**, 5237
- [283] Takaya, H.; Yoshida, K.; Isozaki, K.; Terai, H.; Murahashi, S.-I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 42, **2003**, 3302
- [284] (a) Ghaffar, T.; Parkins, A. W. *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 8657; (b) Jiang, X.-B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *J. Org. Chem.* 69, **2004**, 2327; (c) North, M.; Parkins, A. W.; Shariff, A. N. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 7625
- [285] (a) Heck, R. F. *Palladium reagents in organic synthesis*. Academic Press, New York, **1985**; (b) Tsuji, J. *Palladium reagents and catalysts*. Wiley, Chichester, **1995**
- [286] Ullmann, F. *Berichte* 36, **1903**, 2382
- [287] Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34, **1995**, 1348
- [288] Louie, J.; Hartwig, J. H. *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 3609
- [289] (a) Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Averill, K. M.; Li, R.; He, M. Y.; Deshong, P.; Clark, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* 122, **2000**, 7600; (b) Elliott, G. I.; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* 2, **2000**, 3055; (c) Lopez-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menendez, J. C. *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 5865; (d) Lopez-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menendez, J. C. *Tetrahedron Lett.* 33, **1992**, 659; (e) Chan, D. M. T. *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 9013
- [290] (a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R. P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 2933; (b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combst, A. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 2941
- [291] González, I.; Mosquera, J.; Guerrero, C.; Rodríguez, R.; Cruces, J. *Org. Letters* 11, **2009**, 1677
- [292] Shade, R. E.; Hyde, A. M.; Olsen, J. C.; Merlic, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 132, **2010**, 1202
- [293] (a) Quach, T. D.; Batey R. A. *Org. Letters* 5, **2009**, 1381; (b) Quach, T. D.; Batey R. A. *Org. Letters* 5, **2009**, 4397
- [294] Sreedhar, B.; Venkanna, G. T.; Kumar, K. B. S.; Balasubrahmanyam, V. *Synthesis* **2008**, 795
- [295] Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sridhar, C.; Sreedhar, B.; Choudary, B. M. *J. Org. Chem.* 71, **2006**, 9522

- [296] Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. *Synthesis* **2011**, 829
- [297] (a) Li, Y.; Gao, L. X.; Han, F. S. *Chem Commun.* 48, **2012**, 2719; (b) Liu, C. Y.; Li, Y.; Ding, J. Y.; Dong, D. W.; Han, F. S. *Chem. Eur. J.* 20, **2014**, 2373
- [298] Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 2937

8. Tézispontok

1. A mikropórusos, gyengén savas zeolit adszorbenscsalád, az Ersorb különböző típusai segítségével megvalósítottuk több heterociklus, így 2-ariloxazolinok, 2-arilimidazolinok, 2-arilbenzoxazolok, valamint 2-arilbenzimidazolok egyszerű, egy lépéses, jó hozamú szintézisét. A klasszikus savkatalizált eljárásokhoz képest egy lépésben, az intermediér kinyerése nélkül kaptuk meg a várt heterociklusokat. A katalizátort egyszerűen el lehetett távolítani a reakcióelegyből, és különösebb előkezelés nélkül, többször újrafelhasználható volt aktivitásának csökkenése nélkül. [D1]-[D3]
2. Jó termeléssel állítottunk elő 1,5-benzodiazepineket benzol-1,2-diaminból és aromás, illetve alifás ketonokból kiindulva Ersorb-4a katalizátor jelenlétében. A reakció nem szimmetrikus alifás ketonok esetén az irodalomban a klasszikus savkatalizátorokra leírtaktól eltérően regioszelektíven játszódtott le. [D4]
3. Az Ersorb-4a katalizátor segítségével jó termeléssel valósítottuk meg aldehidekből vagy ketonokból feniletil-amin-származékokkal 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinok előállítását egy lépésben a Pictet-Spengler reakcióban, illetve feniletanol-származékokkal 4-metilkumarinok előállítását az oxa-Pictet-Spengler reakcióban. Az általunk kidolgozott eljárásokban az irodalomban leírt módszereknél rövidebb reakcióidő alatt, kiváló termeléssel kaptuk a kívánt heterociklusokat. Új mechanizmust javasoltunk a heterogén katalitikus oxa-Pictet-Spengler reakció lezajlására. [D5, D6]
4. 1,2-Dihidrokinolin-származékokat állítottunk elő anilinból és aromás, illetve alifás ketonokból az Ersorb-4a zeolit jelenlétében, egyszerű, környezetkímélő eljárással, jó termeléssel. A katalizátor ez esetben is többször újrafelhasználható volt aktivitáscsökkenés nélkül. [D7]
5. Új eljárást dolgoztunk ki a Bischler-Napieralski-reakció heterogén katalitikus megvalósítására. Az általánosan alkalmazott, erősen savas, a környezetet károsító katalizátorok helyett az Ersorb-4 zeolitot használva, karbonsavakból és 2-fenil-etán-1-aminokból egy lépésben, kiváló termeléssel nyertük a 3,4-dihidro-izokinolinokat. [D8]
6. Acetecetészter és fenolok, illetve naftolok az Ersorb-4a zeolit jelenlétében, forró toluolban jó termeléssel szolgáltatták a megfelelő kumarin-, illetve benzokumarin-származékokat. A katalizátor egyszerű kiszűrés, acetonos mosás és szárítás után többször újrafelhasználható volt aktivitásának csökkenése nélkül. [D9]
7. A többkomponensű Biginelli-reakcióban egyszerű, egy edényes, környezetkímélő eljárásban, jó termeléssel nyertünk dihidropirimidinon- és dihidropirimidin-tion-származékokat az Ersorb-4a zeolitot jelenlétében. [D10]
8. Igazoltuk, hogy a nem aktivált Mg:Al 3:1 hidrotalcit alkalmas bázis a malonsav-allilészterek biciklusos ciklopropánkarbonsav-laktonszármazékokhoz vezető intramolekuláris gyűrűzárási reakciójában nagy mennyiségű halogenid jelenlétében is. Megállapítottuk, hogy a hidrotalcit alkalmazása megváltoztatja a keletkezett termékben az *exo* és *endo* izomerek arányát, ha nincs jelen fázistranszfer katalizátor a reakcióban. [D11]

9. A nitroecetsav-etilészter és olefinek reakciójában, rehidrált Mg:Al 3:1 hidrotalcit jelenlétében a várt ciklopropánszármazék helyett 4,5-dihidroizoxazol-karbonsavészterek keletkeztek. A heterociklusok keletkezésére a ciklopropánszármazékokhoz hasonló mechanizmust feltételezünk, az eltérő termék képződése azzal magyarázható, hogy a nitrocsoport is részt vesz a folyamatban. [D12]
10. Megvalósítottuk oxazolidin-2-on származékok előállítását karbamátokból, különbözően kezelt Mg:Al 3:1 hidrotalcitok jelenlétében. A legjobb eredményt a rehidrált hidrotalcit adta, a várt heterociklust kiváló termeléssel nyertük. [D13]
11. Megvalósítottuk bisz-Mannich-bázisok diasztereoselektív gyűrűzárását nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcittal. Ez volt az egyik első példa az irodalomban a nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit eredményes felhasználására szerves szintézisben. [D14]
12. A nitroaldol-addíció vizsgálata során megállapítottuk, hogy nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit jelenlétében, szobahőmérsékleten, a nirometánt oldószerként használva aldehidekből a megfelelő nitroalkoholok jó termeléssel állíthatók elő. A reakciót 100 °C-on, nitrometánban végezve az ismert melléktermék 1,3-dinitropropán-származékok jelentős mennyiségben keletkeztek. Új mechanizmust állapítottunk meg a dinitropropánok keletkezésére. Nitrometán helyett nitroetánt használva, 60 °C-on, a keletkező *eritro*- és *treo*-izomerek aránya függött az aldehid szerkezetétől, és visszavezethető arra, hogy a reakció a hidrotalcit rétegei között játszódhat le. [D15]
13. A magnézium-lantán 3:1 vegyes oxid hordozóra felvitt palládium(0) katalizátor jó eredménnyel alkalmaztuk a Heck-, Sonogashira-, és Suzuki-kapcsolásban. A reakciókban a várt termékek kiváló szelektivitással, magas termeléssel keletkeztek. A Sonogashira-kapcsolás esetén nem volt szükség réz kokatalizátorra. A forró szűrés teszt alapján megállapítottuk, hogy a reakciók valódi heterogén katalitikus módon játszódnak le, a palládium nem oldódik be a reakcióelegybe. [D16]-[D18]
14. Eljárást dolgoztunk ki nem szimmetrikus biarilvegyületek előállítására a Kumada-kapcsolással Mg-La vegyes oxid hordozóra felvitt Ni²⁺ katalizátor jelenlétében. A kidolgozott módszerrel el lehet kerülni a második aril-halogenid önkapcsolását. A termelés kedvezően befolyásolható annak megválasztásával, hogy melyik aromás halogénvegyületből készítjük el a Grignard-vegyületet. [D19]
15. A rézzel impregnált molekulaszita (Cu²⁺-4A) segítségével megvalósítottuk alkinek, aminok és aldehidek kapcsolási reakcióját (A³-kapcsolás). Fenilacetilén, paraformaldehid (illetve alifás aldehidek) és szekunder aminok szobahőmérsékleten, oldószer nélkül kiváló termeléssel adták a megfelelő propargilaminokat. Aromás aldehidek esetén toluol oldószer és forralás kellett a jó termelés eléréséhez. A katalizátor könnyen elválasztható a reakcióelegytől és különösebb kezelés nélkül újrafelhasználható. A termék rézszennyezése elhanyagolható. [D20]
16. Egyszerű, jó hozamú eljárást dolgoztunk ki aldoximok nitrillé történő átalakítására rézzel impregnált molekulaszita jelenlétében, acetonitril oldószerben. Szalicilaldoximok esetén trietil-amint kellett a reakcióelegyhez adni a jó termelés eléréséhez. Spektroszkópai és kísérleti módszerekkel igazoltuk a reakció mechanizmusát. A katalizátor tízszer újra felhasználható volt

aktivitásának csökkenése nélkül. Ugyanezzel a katalizátorral savnitrilek acetaldoxim jelenlétében amiddá alakíthatók. A módszer használható az egyéb eljárásokra érzékeny más funkciós csoportok, például észter jelenlétében is. A katalizátor itt is többször újra felhasználható volt. [D21], [D22]

17. A Cu^0 -4A katalizátorral az irodalomban leírt termeléssel összemérhető eredménnyel végeztük el aminok arilezését boronsavval a Chan-Lam reakcióban. A katalizátor jelenlétében a melléktermék boroxin mennyiségét sikerült 5 % alá csökkenteni. Hasonló eredménnyel valósítottuk meg fenolok arilezését is. [D23]